



**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**



**DIAGNÓSTICO DE UN CASO CLÍNICO IMPORTADO DE DIROFILARIA IMMITIS EN
URUGUAY**

“por”

Florencia Stefani ABALO GONZÁLEZ
Juan Manuel CAMACHO BARCIA

TESIS DE GRADO presentada como
uno de los requisitos para obtener el
título de Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Caso clínico

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2023**

PÁGINA DE APROBACIÓN

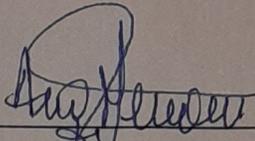
Tesis de grado aprobada por:

Presidente de Mesa:



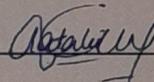
Dra. ALEJANDRA NAVARRI

Segundo miembro (Tutor):



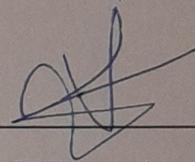
Dra. Ana Menoni

Tercer miembro:



NATALIA RUIZ

Cuarto miembro:

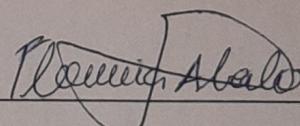


Dra. María Teresa Armúa Fernández

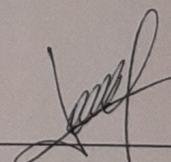
Fecha:

3/3/2023

Autores:



Br. Florencia Stefani Abalo González



Br. Juan Manuel Camacho Barcia

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada, queremos agradecer a nuestras familias, por brindarnos apoyo incondicional a lo largo de estos años, y por darnos la oportunidad de estudiar la carrera que elegimos para formarnos como profesionales. A nuestros amigos, que de una forma u otra nos acompañaron.

A las Dras. Ana Menoni y Teresa Armúa, quienes eligieron guiarnos y acompañarnos para la realización de este trabajo. A todos los docentes de Facultad de Veterinaria que contribuyeron en nuestra formación, y la gente de biblioteca, que estuvieron presente siempre, para evacuar nuestras dudas de forma rápida y eficaz.

Nuestra mayor gratitud a la tutora de nuestro paciente, por su confianza y disposición.

También agradecemos a la Dra. Gabriela Pérez Tort por brindarnos la información correspondiente cuando la requerimos.

ÍNDICE	
PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS	7
1. RESUMEN	8
2. SUMMARY	9
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	11
3.1 DEFINICIÓN E IMPORTANCIA MÉDICA	11
3.2 AGENTE ETIOLÓGICO	11
3.2.1 <i>Taxonomía y morfología</i>	11
3.3 HOSPEDERO	13
3.3.1 <i>Hospedero Definitivo</i>	13
3.3.2 <i>Hospedero intermediario</i>	13
3.4 CICLO BIOLÓGICO	13
3.4.1 <i>Desarrollo en el mosquito</i>	13
3.4.2 <i>Desarrollo en el mamífero hospedador</i>	14
3.5 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN	15
3.5.1 <i>Relacionados al hospedero</i>	15
3.5.2 <i>Relacionados al hospedero intermediario/vector</i>	16
3.6 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	16
3.6.1 <i>Continente Americano</i>	16
3.6.2 <i>Continente Europeo</i>	18
3.6.3 <i>Continente Australiano</i>	19
3.6.4 <i>Asia y el Pacífico sur</i>	19
3.6.5 <i>Continente Africano</i>	19
3.7 FISIOPATOLOGÍA	20
3.7.1 <i>Alteraciones vasculares</i>	21
3.7.2 <i>Alteraciones pulmonares</i>	22
3.7.3 <i>Hipertensión pulmonar</i>	23
3.7.4 <i>Alteraciones cardíacas. Insuficiencia cardíaca derecha</i>	23
3.7.5 <i>Alteraciones Hepáticas</i>	24
3.7.6 <i>Alteraciones Renales</i>	25
3.7.7 <i>Síndrome de vena cava</i>	25
3.7.8 <i>Otras alteraciones</i>	27
3.8 SIGNOS CLÍNICOS	28
	4

3.9 POTENCIAL ZONÓTICO	30
3.10 DIAGNÓSTICO	31
3.10.1 <i>Introducción</i>	31
3.10.2 <i>Pruebas para la detección y visualización de microfilarias</i>	32
3.10.3 <i>Pruebas serológicas</i>	34
3.10.4 <i>Pruebas moleculares</i>	36
3.10.5 <i>Radiografía torácica</i>	36
3.10.6 <i>Ecocardiografía</i>	39
3.10.7 <i>Electrocardiografía</i>	41
3.10.8 <i>Pruebas de laboratorio</i>	43
3.11 TRATAMIENTO	45
3.11.1 <i>Introducción</i>	45
3.11.2 <i>Evaluación y clasificación de los animales con dirofilariosis</i>	46
3.11.3 <i>Tratamiento contra los parásitos adultos o terapia adulticida</i>	47
3.11.4 <i>Tratamientos auxiliares</i>	49
3.11.5 <i>Tratamiento contra las microfilarias</i>	51
3.11.6 <i>Tratamiento frente a Wolbachia.</i>	52
3.11.7 <i>Extracción quirúrgica de los parásitos</i>	53
3.11.8 <i>Reacciones adversas al tratamiento</i>	55
3.12 PRONÓSTICO	58
3.13 PROFILAXIS	59
3.13.1 <i>Quimioprofilaxis</i>	59
3.13.2 <i>Control</i>	61
3.13.3 <i>Resistencia a Lactonas Macroclínicas</i>	62
3.14 MUTACIÓN MDR1:	62
4. OBJETIVOS:	63
4.1 Objetivos generales:	63
4.2 Objetivos específicos:	63
5. MATERIALES Y MÉTODOS	64
5.1 Descripción del caso clínico	64
5.2 Diagnóstico	67
5.3 Tratamiento	73
6. DISCUSIÓN	75
7. CONCLUSIONES:	79

8. BIBLIOGRAFÍA:	81
9. ANEXOS	92

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

FIGURA 1: Ejemplar de <i>D. immitis</i> adulto macho y hembra.	12
FIGURA 2: Ciclo de vida de <i>D. immitis</i>	15
FIGURA 3: Distribución geográfica de la dirofilariasis canina.	20
FIGURA 4: Alteraciones patológicas en las arterias pulmonares	21
FIGURA 5: Necropsia en canino sacrificado por síndrome de vena cava.	27
FIGURA 6: Radiografía torácica en humano.	31
FIGURA 7: Radiografía cardiovascular	37

FIGURA 8: Radiografía torácica asociada a dirofilariosis grave.	39
FIGURA 9: Ecocardiograma de un canino.	40
FIGURA 10: Ecocardiograma de un canino con enfermedad grave..	41
FIGURA 11: Registro electrocardiográfico.	42
FIGURA 12: Muestra anatomopatológica cardiaca	44
FIGURA 13: Tratamiento <i>D. immitis</i>	46
FIGURA 14: Patología pulmonar	53
FIGURA 15: Síndrome caval. Imágenes de ecocardiografía.	55
FIGURA 16: Extracción quirúrgica de nematodes	55
FIGURA 17: Fotografía del paciente	65
FIGURA 18: Mucosa oral.	65
FIGURA 19: Mucosa ocular.	65
FIGURA 20: Monitor	66
FIGURA 21: Frotis sanguíneo teñido con tinción triple 15 a 10 aumentos.	67
FIGURA 22: Frotis sanguíneo teñido con tinción triple 15 a 40 aumentos.	67
FIGURA 23: Frotis sanguíneo teñido con tinción triple 15 a 100 aumentos.	67
FIGURA 24: Test de Knott a 10 aumentos	68
FIGURA 25: Test de Knott a 40 aumentos.	68
FIGURA 26: Test de inmunocromatografía..	69
FIGURA 27: Radiografía ventrodorsal de tórax.	70
FIGURA 28: Radiografía lateral de tórax.	70
FIGURA 29: Ecocardiograma.	71
FIGURA 30: Electrocardiograma	72

1. RESUMEN

La Dirofilariosis en caninos, conocida vulgarmente como “nematode del corazón”, es producida por *Dirofilaria immitis*, un nematodo, filarioideo, delgado y alargado, de coloración blanquecina. Es un parásito de ciclo indirecto, por lo que su desarrollo involucra a mamíferos y a mosquitos, y su período prepatente es de 7 a 9 meses. Se ha confirmado su presencia en los perros domésticos, en los lobos, los zorros, los coyotes, los gatos domésticos, los hurones, las ratas almizcleras, los leones marinos, los felinos salvajes, los pizotes y en los humanos, sin embargo, el perro y sus congéneres cercanos son los hospederos naturales, y actúan como el principal reservorio. Es transmitida por mosquitos, por lo que está influida por factores climáticos como temperatura y humedad. Es una enfermedad cosmopolita, de distribución mundial, y las prevalencias más altas se encuentran en regiones donde se mantiene una temperatura

y humedad adecuada por al menos una parte del año, permitiendo el desarrollo de los mosquitos y las larvas de *D. immitis*. En América del Norte es endémica en 49 estados de los Estados Unidos. En América central existen prevalencias altas en ciudades de la Costa del Golfo de México y en las del Caribe (Bahamas, Curaçao, Cuba, República Dominicana y Puerto Rico). En América del sur se encuentra distribuida ampliamente en Brasil, Argentina, Perú y Colombia. Algunos registros sugieren su presencia en Surinam, Guyana y Paraguay. Recientemente, fue confirmada en Venezuela, Bolivia y Ecuador, tanto en el archipiélago de Galápagos como en territorio continental. La Guayana Francesa, Uruguay y Chile siguen sin reportar su presencia. En Europa es endémica en los países mediterráneos, pero se diagnostica cada vez más en países del norte. Está presente en regiones de Australia, Asia y el Pacífico sur, y en varias regiones del continente africano. Los caninos se infectan al ser picados por un mosquito portador de microfilarias de *D. immitis*. Las larvas 3 infecciosas ingresan a la piel a través de la herida punzante realizada por el mosquito para luego localizarse en los tejidos conectivos del subcutáneo. A medida que crecen y aumentan de tamaño van migrando y localizándose en arterias más grandes, para finalmente los helmintos adultos maduros llegar a las venas y arterias pulmonares, mientras con cargas parasitarias grandes afectan las cámaras cardíacas derechas. Los adultos se alojan en su mayoría, en las ramas de la arteria pulmonar donde pueden vivir hasta siete años. Los parásitos sexualmente maduros aparecen 120 días luego de la infección y entre los 120 a 180 días el hospedero desarrolla infecciones evidentes apareciendo microfilarias en circulación periférica. Estas son capaces de vivir hasta 2 años y medio, y una vez que las hembras comienzan a producir microfilarias, pueden continuar haciéndolo durante más de 5 años. La dirofilariosis canina tiene una presentación usualmente crónica, con posibilidad de no manifestar signología clínica durante meses o años, dependiendo en gran medida de la carga parasitaria, la inmunidad individual y el ejercicio. Los casos leves, se presentan con pocos o ningún signo clínico asociado, y son diagnosticados por exámenes colaterales. Los primeros síntomas incluyen tos leve, renuencia al ejercicio y disminución del apetito. Los casos moderados, se presentan con pelo hirsuto, tos crónica, pérdida de peso y mala condición corporal, las mucosas pueden presentarse pálidas, la auscultación pulmonar es generalmente normal. Los casos severos se manifiestan usualmente con taquicardia, taquipnea, intolerancia al ejercicio, disnea, pueden padecer síncope, mucosas frías y pálidas, alteraciones a la auscultación a nivel cardíaco y pulmonar. En casos graves de insuficiencia cardíaca

derecha el animal puede presentar ascitis y edema de miembros, anorexia y deshidrataciones. La infección se puede diagnosticar mediante un examen de rutina antes de que se desarrollen los signos clínicos, examinando directamente la sangre en busca de microfilarias o analizando la presencia de antígenos circulantes en sangre, suero o plasma. Las pruebas de antígeno podrán ser positivas luego de 5 meses de la picadura del mosquito infectado, y las microfilarias aparecerán 6 meses y medio después de la picadura. Pruebas auxiliares como el examen físico, la radiografía de tórax, ecocardiograma, electrocardiograma, hemograma, perfil químico sérico y análisis de orina son necesarios para determinar el estado de la enfermedad y la aptitud del paciente para el tratamiento adulticida. Este se considera complejo en caninos, prolongado y frecuentemente arriesgado, debido a los efectos secundarios de la destrucción masiva de nematodos, por lo que se suelen utilizar en la mayoría de los

casos tratamientos auxiliares. Los nematodos adultos y microfilarias se controlan por separado, siendo la melarsomina el adulticida utilizado y las lactonas macrocíclicas las drogas microfilaricidas. En caso de dirofilariosis grave a menudo deben extirparse los helmintos quirúrgicamente. El objetivo de esta tesis es describir un caso clínico de un paciente canino, macho, de 10 años, con decaimiento, disminución de apetito y tos esporádica. Al examen clínico se constata sensorio deprimido, facies de angustia, linfadenomegalia submandibular, mucosas oral y oculares pálidas, tiempo de llenado capilar de 3 segundos y temperatura corporal de 39.2°C. Además, manifestación de dolor abdominal, dolor generalizado a la palpación osteoarticular, miembros sensiblemente calientes al tacto. Se realizan exámenes colaterales para la valoración de su estado general, dentro de ellos frotis sanguíneos que culminan con la sospecha de la parasitosis y realización de test específicos para la confirmación del diagnóstico de *D. immitis*. El paciente recibe tratamiento sintomático para su primera estabilización, pero dada la complejidad del tratamiento y la inexperiencia de la enfermedad en el país, se procede a la derivación del caso a un especialista en Buenos Aires, Argentina.

2. SUMMARY

Dirofilariosis in canines, commonly known as "heart nematode", is produced by *Dirofilaria immitis*, a nematode, filaroid, thin and elongated, whitish in color. It is an indirect cycle parasite, so its development involves mammals and mosquitoes, and its prepatent period is 7 to 9 months. Its presence has been confirmed in domestic dogs, wolves, foxes, coyotes, domestic cats, ferrets, muskrats, sea lions, wild cats, coatis, and humans, however the dog and its close congeners are the natural hosts, and act as the main reservoir. It is transmitted by mosquitoes, so it is influenced by climatic factors such as temperature and humidity. It is a cosmopolitan disease with worldwide distribution, and the highest prevalence are found in regions where adequate temperature and humidity are maintained for at least part of the year, allowing the development of mosquitoes and *D. immitis* larvae. In North America it is endemic in 49 states of the United States. In Central America there is high prevalence in cities on the Gulf of Mexico Coast and in the Caribbean (Bahamas, Curaçao, Cuba, Dominican Republic and Puerto Rico). In South America it is widely distributed in Brazil, Argentina, Peru and Colombia. Some records suggest its presence in Suriname, Guyana and Paraguay. Recently, it was confirmed in Venezuela, Bolivia and Ecuador, both in the Galapagos archipelago and on the mainland. French Guiana, Uruguay and Chile still do not report their presence. In Europe it is endemic in Mediterranean countries, but it is increasingly being diagnosed in northern countries. It is present in regions of Australia, Asia and the South Pacific, and in various regions of the African continent. Canines become infected by being bitten by a mosquito carrying *D. immitis* microfilariae. The infective 3 larvae enter the skin through the puncture wound made by the mosquito and then locate in the subcutaneous connective tissues. As they grow and increase in size, they migrate and localize in larger arteries, finally reaching the mature adult worms in the pulmonary veins and arteries, while with large parasite loads they affect the right heart chambers. Adults are mostly housed in the branches of the pulmonary artery where they can live up to seven years. Sexually mature parasites appear 120 days after infection and between 120 and 180 days the host develops obvious infections with microfilariae appearing in peripheral circulation. These are capable of living up to 2 and

a half years, and once the females start producing microfilariae, they can continue to do so for more than 5 years. Canine dirofilariasis usually has a chronic presentation, with the possibility of not manifesting clinical signs for months or years, depending to a large extent on the parasite load, individual immunity and exercise. Mild cases present with few or no associated clinical signs, and are diagnosed by collateral examinations. Early symptoms include a mild cough, reluctance to exercise, and decreased appetite. Moderate cases present with shaggy hair, chronic cough, weight loss and poor body condition, mucous membranes may appear pale, lung auscultation is generally normal. Severe cases usually manifest with tachycardia, tachypnea, exercise intolerance, dyspnea, may suffer from syncope, cold and pale mucous membranes, changes to auscultation at the heart and lung level. In severe cases of right heart failure, the animal may present ascites and edema of the limbs, anorexia and dehydration. Infection can be diagnosed by routine examination before clinical signs develop, by directly examining blood for microfilariae, or by testing blood, serum, or plasma for circulating antigens. Antigen tests may be positive 5 months after the bite of the infected mosquito, and microfilariae will appear 6 and a half months after the bite. Ancillary tests such as physical examination, chest X-ray, echocardiogram, electrocardiogram, complete blood count, serum chemistry profile, and urinalysis are necessary to determine the status of the disease and the patient's fitness for adulticide treatment. This is considered complex in canines, prolonged and frequently risky, due to the secondary effects of the massive destruction of nematodes, which is why auxiliary treatments are usually used in most cases. Adult nematodes and microfilariae are controlled separately, with melarsomine being the adulticide used and macrocyclic lactones being the microfilaricidal drugs. In severe heartworm disease, the worms often have to be removed surgically. The objective of this thesis is to describe a clinical case of a 10-year-old male canine patient with decay, decreased appetite and sporadic cough. The clinical examination revealed depressed sensory function, facies of anguish, submandibular lymphadenomegaly, pale oral and ocular mucosa, capillary refill time of 3 seconds, and body temperature of 39.2°C. In addition, manifestation of abdominal pain, generalized pain on osteoarticular palpation, members that are noticeably hot to the touch. Collateral examinations are carried out to assess their general condition, including blood smears that culminate in the suspicion of parasitosis and specific tests to confirm the diagnosis of *D. immitis*. The patient receives symptomatic treatment for his first stabilization, but given the complexity of the treatment and the inexperience of the disease in the country, the case is referred to a specialist in Buenos Aires, Argentina.

3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1 DEFINICIÓN E IMPORTANCIA MÉDICA

Dirofilaria immitis, es el agente etiológico de la dirofilariosis, conocido vulgarmente como “gusano del corazón” (Barriga, 2002) es un parásito nematodo de suma importancia a nivel veterinario y de salud pública. Es el agente causal de la dirofilariosis cardiovascular canina (Boherman y Atwell, 1988), una enfermedad de curso crónico que provoca un desorden multisistémico, con afectación principalmente en pulmones, corazón, hígado y riñones (McCall, Genchi, Kramer, Guerrero, Venco, 2008). Requiere un tratamiento complejo por su durabilidad y sus posibles efectos secundarios (Barriga,

2002). Tiene un ciclo indirecto que incluye mosquitos de la familia Culicidae como hospederos intermediarios. Asimismo, es un agente zoonótico, siendo responsable de la enfermedad conocida como dirofilariosis pulmonar humana (Boreham y Atwell, 1988).

3.2 AGENTE ETIOLÓGICO

3.2.1 Taxonomía y morfología

Dirofilaria immitis Leidy, 1856 (Nematoda Onchocercidae) fue descrita por primera vez en el siglo XIX en Filadelfia por el médico Joseph Leidy, quien le asignó el nombre de *Filaria canis cordis*. En 1856, pasó a denominarse *Filaria immitis*, y en 1911 quedó comprendida dentro del género *Dirofilaria* por Railliet y Henry (Boreham y Atwell, 1988).

El género *Dirofilaria* consiste en nematodos, delgados y alargados, de coloración blanquecina. *D. immitis* es la especie más larga entre los filáridos de importancia médica y veterinaria. Las hembras miden de 250 a 310 mm de largo y de 1,0 a 1,3 mm de ancho. Los machos miden de 120 a 200 mm de largo y de 0,7 a 0,9 mm de ancho. El extremo anterior es redondeado y romo, con una cápsula bucal rudimentaria sin labios, pero con papilas cefálicas pequeñas y un esófago que está diferenciado en una región muscular y glandular. Los extremos caudales de los machos son cónicos y enrollados en espiral, además tienen cinco pares de papilas preanales y seis pares de papilas postanales. Mientras que las hembras presentan extremos caudales redondeados con la abertura vulvar ubicada detrás de la unión del esófago y el intestino, a unos 2,7 mm del extremo anterior. En todas las especies de *Dirofilaria* las espículas tienen una longitud desigual y, a menudo, se utilizan como caracteres de diagnóstico. No poseen gubernaculum (Boreham y Atwell, 1988; Bowman, 2014).

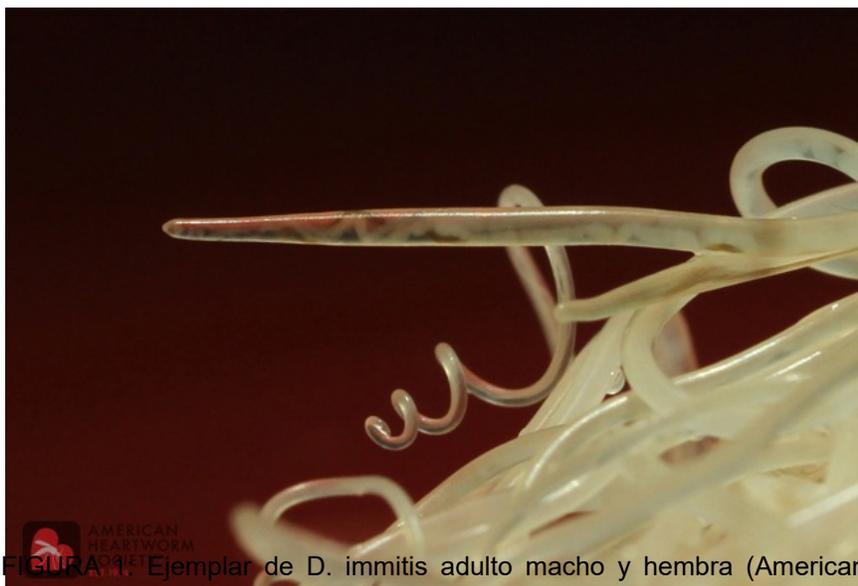


FIGURA 1: Ejemplar de *D. immitis* adulto macho y hembra (American Heartworm society, 2014)

Al igual que otros miembros de la superfamilia Filarioidea, los nematodos del género *Dirofilaria* son vivíparos, por lo que nacen microfilarias móviles (Boreham y Atwell, 1988). Éstas maduran después de que son ingeridas por un mosquito de la Familia Culicidae (Bowman, 2014). Las microfilarias de *D. immitis* pueden medir en promedio 308 μm de longitud y 7 μm de ancho, se encuentran en circulación periférica en concentraciones que oscilan entre 10 a la tercera potencia y 10 a la quinta potencia /ml de sangre. Pueden vivir alrededor de dos años en la sangre del perro parasitado (Vezzani y Eiras, 2016). En frotis directos de sangre fresca con anticoagulante presentan una motilidad no progresiva, esta característica se tiene en cuenta para la diferenciación de *D. immitis* de otras especies de microfilarias. Presentan un cuerpo alargado, recto, con un extremo cefálico ahusado y un extremo caudal recto que puede ser evidenciado en un preparado mediante la técnica de Knott. En la tinción con hematoxilina se revelan una serie de caracteres que pueden usarse para distinguir las microfilarias de *D. immitis*. Se puede evidenciar que presentan un patrón de estrías anulares a lo largo de toda la longitud de la microfilaria, siendo más evidentes en los espacios cefálico y caudal (Boreham y Atwell, 1988). Las microfilarias no tienen una presentación constante en sangre, se encuentran en mayores concentraciones a partir de las 15:00 hasta la medianoche, coincidiendo con la fase de alimentación de los culícidos (Pérez Tort, 1998).

3.3 HOSPEDERO

3.3.1 Hospedero Definitivo

Los hospederos definitivos de *D. immitis* son mamíferos, principalmente carnívoros (Vezzani y Eiras, 2016). Su presencia se ha confirmado en, cánidos domésticos (perros) así como silvestres (lobos, zorros, coyotes, dingos), felinos domésticos y silvestres, mustélidos, leones marinos, coatíes, incluso primates no humanos y humanos (Ettinger et al., 2017). Sin embargo, el perro y otros cánidos son los hospederos naturales (Bowman, 2014), y actúan como el principal reservorio (McCall et al., 2008). En medicina veterinaria, el perro y el gato doméstico son las especies de mayor interés (Ettinger et al., 2017). Aunque el gato doméstico presenta microfilaremias transitorias de baja carga, igualmente actúa como fuente de infección para los mosquitos (McCall et al., 2008).

3.3.2 Hospedero intermedio

Los miembros del género *Dirofilaria* requieren un hospedero intermedio artrópodo para completar su ciclo de vida (Boreham y Atwell, 1988). *Dirofilaria immitis* es transmitida por mosquitos de la Familia Culicidae. Varios autores han señalado a los géneros *Aedes*, *Culex*, *Culiseta*, *Anopheles*, *Mansonia*, *Coquillettidia* y *Psorophora* como hospederos intermedios competentes capaces de desarrollar los diferentes

estadios larvarios hasta larva 3 (L3) infectante (Simón et al., 2012). Las especies de mosquitos envueltos en el ciclo de *D. immitis* varían en las distintas regiones del mundo, incluso la susceptibilidad entre poblaciones de la misma especie (Vezzani et al., 2006; Vezzani y Eiras, 2016).

3.4 CICLO BIOLÓGICO

Dirofilaria immitis, como se mencionó anteriormente, es un nemátodo de ciclo indirecto (Pérez Tort, 1998), que involucra varias etapas de desarrollo, tanto en el mamífero hospedero definitivo como en el culícido, hospedero intermediario (Noack, Harrington, Carithers, Kaminsky, y Selzer, 2021). Su ciclo de vida completo dura entre siete y nueve meses, siendo relativamente largo en comparación con las otras especies de nemátodos (Vezzani y Eiras, 2016).

3.4.1 Desarrollo en el mosquito

Los mosquitos que actúan como hospederos intermediarios y vectores, se infectan al ingerir la sangre de un hospedero con microfilarias circulantes. Durante las primeras 24 horas, las microfilarias se mantienen en el estómago del mosquito, y son igual a las que se encuentran en el hospedero definitivo. Luego migran a los túbulos de Malpighi, donde se vuelven más cortas y robustas adquiriendo una forma de “salchicha” cercana a las 150 µm. El tiempo de desarrollo hasta L3 infectante va a depender principalmente de la temperatura, pudiendo ser de 8 días con temperaturas cercanas a 30 °C y de un mes a 18 °C. Durante el periodo de desarrollo, alcanzan hasta 1,1 mm. Luego, las larvas de aproximadamente 1,3 mm penetran en la cavidad bucal del mosquito y se alojan en los espacios cefálicos y piezas bucales donde se vuelven infectantes (McCall et al., 2008; Ledesma y Harrington, 2011; Simón et al., 2012; Vezzani y Eiras, 2016).

3.4.2 Desarrollo en el mamífero hospedador

El ciclo de vida de *D. immitis* se inicia cuando el hospedador es picado por un culícido albergando las L3 (Bowman, 2014). Las L3 ingresan a la piel a través de la herida punzante realizada por la probóscide del mosquito al alimentarse de su hospedero (McCall et al., 2008). Inmediatamente después, se alojan en el tejido subcutáneo y dentro de los siguientes 3 días post infección (PI), mudan a larva 4 (L4). Éstas miden alrededor de 1,5 mm de largo. Las L4 se alojan en los tejidos conectivos subcutáneos y los músculos del abdomen o el tórax durante los siguientes 2 a 3 meses. La muda hasta alcanzar el estadio adulto puede producirse entre los 50 a 70 días PI. Las larvas al convertirse en adultos jóvenes miden de 12 a 15 mm de largo (Boreham y Atwell, 1988). A medida que crecen y aumentan de tamaño, migran progresivamente hacia arterias cada vez más grandes hasta que los parásitos maduran por completo. Luego de 70

días en el hospedero, los adultos jóvenes ya con 20 a 40 mm de largo ingresan a las arterias pulmonares y por último al lado derecho del corazón. A los 85 a 120 días PI, alcanzan longitudes de hasta 3,2 a 11 cm (Bowman, 2014). La ubicación de los adultos maduros depende principalmente del tamaño del hospedero y de la carga parasitaria; a medida que aumenta la carga estos nematodos tienden a ubicarse en el ventrículo derecho del corazón (McCall et al., 2008). Si las venas pulmonares no son lo suficientemente grandes, se ubicarán preferentemente en arterias pulmonares, y si no hay espacio suficiente en dichas arterias, lo harán en el ventrículo derecho, luego en la aurícula derecha y, en casos más graves, en la vena cava (Saari, Nareaho y Nikander, 2019). Los adultos se alojan en su mayoría, en las ramas de la arteria pulmonar donde pueden vivir hasta siete años (Vezzani y Eiras, 2016). Después de llegar al corazón, las hembras aumentarán su longitud casi diez veces pudiendo alcanzar hasta un máximo de 30 cm de longitud (McCall et al., 2008). Los parásitos ya son sexualmente maduros a los 120 días PI (Bowman, 2014), y entre los 120 a 180 días ya aparecen microfilarias en circulación periférica (Ledesma y Harrington, 2011; McCall et al., 2008; Simón et al., 2012; Vezzani y Eiras, 2016). Las microfilarias son capaces de vivir hasta 2 años y medio en el torrente sanguíneo (Bowman, 2014). Una vez que las hembras comienzan a producir microfilarias, pueden continuar haciéndolo durante más de 5 años. El tamaño de los parásitos probablemente está más influido por el tamaño del hospedero que por la tasa de desarrollo, siendo los hospederos de menor tamaño los que presentan parásitos más pequeños (McCall et al., 2008). De acuerdo con lo reportado por el Dr. Blagburn, rara vez las microfilarias atraviesan la placenta infectando a las crías o a los fetos (American Heartworm society, 2013).

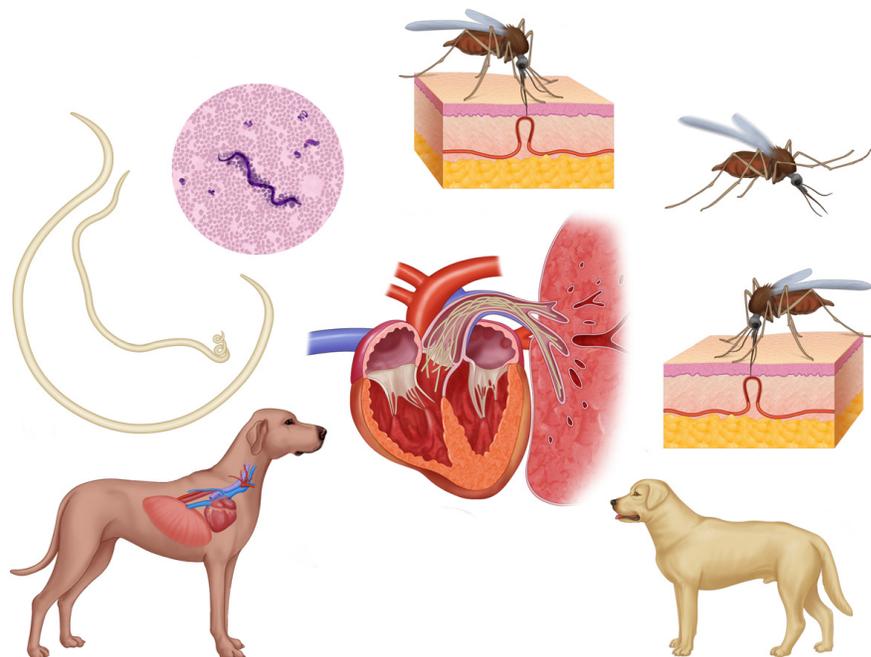


FIGURA 2: Ciclo de vida de *D. immitis* (Saari et al., 2019)

3.5 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN

3.5.1 *Relacionados al hospedero*

Existen diferentes factores de riesgo para la infección. Los relacionados al hospedero son: la especie animal (perros y cánidos salvajes son hospederos primarios y reservorios); el sexo (los perros machos son más vulnerables que las hembras); el tamaño (los perros de mayor tamaño y pelo corto tienen más probabilidad de infectarse); el hábitat (los perros que viven o transitan al aire libre están más expuestos a la infección) y la edad (caninos mayores a 3 años presentan un riesgo de infección significativamente mayor) (McCall et al., 2008). Debido a su largo periodo prepatente, los perros menores de 6 meses no presentan *D. immitis* adultos. Por lo tanto, es poco probable que se vean caninos menores a 1 año con signos clínicos. Por último, la actividad física individual (los perros infectados que son activos van a presentar una enfermedad más severa y acelerada debido a que presentan un mayor daño arterial) (Cazaux et al., 2019).

3.5.2 *Relacionados al hospedero intermediario/vector*

La dirofilariosis es una enfermedad cosmopolita de distribución mundial, y como la mayoría de las enfermedades donde necesitan de vectores, la transmisión de *D. immitis* está determinada por el clima y presencia de hospederos intermediarios competentes (Cuervo et al., 2013). Las prevalencias más altas se encuentran en zonas que mantienen una temperatura en promedio mayor a 14 °C y humedad relativa alta durante al menos una parte del año, estas condiciones ambientales son las que favorecen el desarrollo y mantenimientos de las poblaciones de mosquitos (Cazaux et al., 2019). Temperaturas mayores a 14 °C favorecen el desarrollo de *D. immitis* en los mosquitos (McCall et al., 2008). La velocidad de propagación de la enfermedad va a depender de: i) el tipo de población de culícidos que la habite, ii) la cantidad de hospederos intermediarios competentes que pueden transmitir, iii) los hábitos de alimentación de los mismos, iv) el reservorio de especies susceptibles de ser portadoras y v) el tiempo de exposición de los vectores a un hospedador potencial. Factores como el aumento de caninos domésticos, los cambios socioeconómicos, y el aumento de los perros viajeros a zonas endémicas aumentan la propagación de esta parasitosis (McCall et al. 2008). Uno de los factores más importantes son los microclimas, los cuales fomentan la persistencia de los mosquitos. Estos son pequeños espacios en el medio ambiente que proporcionan humedad y calor, permitiéndole a los mosquitos sobrevivir a condiciones ambientales extremas. Algunos ejemplos son, las entradas de puertas, sofitos de techos

y los cobertizos en climas fríos, baños de pájaros, estanques o áreas irrigadas en climas secos (American Heartworm, 2019).

3.6 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Dirofilaria immitis es endémica en casi todo el mundo (Saari et al., 2019). Su presencia y transmisión necesita además de los hospederos intermediarios, factores climáticos que mantengan una temperatura y humedad adecuada para que se desarrollen los mosquitos y para que las microfilarias ingeridas puedan completar su fase larvaria hasta convertirse en la forma infectante (L3), ya que temperaturas inferiores a 14°C enlentecen o detienen su desarrollo dentro de los culícidos (American Heartworm Society, 2014).

3.6.1 Continente Americano

Dirofilaria immitis se encuentra en la mayoría de los países del continente americano (Simón et al., 2012; Dantas-Torres y Ontrano, 2013). Los patrones de transmisión de los patógenos transmitidos por mosquitos, como *D. immitis* en este continente, pueden variar ampliamente, ya que tiene muchas variantes a nivel topográfico, hidrográfico y climáticos. Hay estudios que indican que la prevalencia suele ser mayor en regiones costeras, porque proporcionan condiciones adecuadas para que se desarrollen los mosquitos (Labarthe y Guerrero, 2005). También en regiones tropicales y subtropicales, ya que las infestaciones pueden mantenerse durante todo el año. Su prevalencia es menor en regiones templadas, porque la presencia de mosquitos es estacional (Dantas-Torres y Otranto, 2013).

En el norte del continente, existen reportes prácticamente en todos los países del Caribe, América Central, México (Labarthe y Guerrero, 2005), Estados Unidos y Canadá (Vezzani y Eiras, 2016). Es considerada como una parasitosis endémica en 49 estados de Estados Unidos, siendo Alaska uno de los estados donde no se ha verificado su transmisión hasta la fecha (McCall et al., 2008). Las tasas de infección se acercan al 45 % en regiones endémicas, y en regiones tropicales hiperendémicas prácticamente todos los perros podrían estar infectados (Ettinger et al., 2017). Es enzoótica a lo largo de las áreas de la Costa Atlántica y la Costa del Golfo, y los estados del sureste generalmente muestran los valores de prevalencia más altos (McCall et al., 2008). Todas estas son regiones donde poseen las condiciones ideales para la transmisión de *D. immitis* (American Heartworm Society, 2020). En Canadá, la dirofilariosis generalmente es poco frecuente, aunque existen áreas endémicas en el sur de Ontario (Ettinger et al., 2017).

En América central, más en particular, la Costa del Golfo de México, y Caribe (Bahamas, Curaçao, Cuba, República Dominicana y Puerto Rico). Las tasas de

prevalencia alcanzan el 42% y 63.2%, respectivamente (Dantas-Torres y Otranto, 2013).

Dirofilaria immitis está ampliamente distribuida en América del Sur. Existen numerosos reportes en Brasil, Argentina, Perú y Colombia. Algunos registros históricos sugieren su presencia en Surinam, Guyana y Paraguay. Recientemente, fue confirmada en Venezuela, Bolivia y Ecuador, tanto en el archipiélago de Galápagos como en territorio continental. Tanto Guayana Francesa, como Uruguay y Chile siguen sin reportar su presencia (Vezzani et al., 2006). El no registro de infección en Chile podría deberse al aislamiento geográfico que le generan la cordillera de los Andes como a sus condiciones climáticas únicas, aunque quizás se necesite continuar investigando (Labarthe y Guerrero, 2005). Por su parte, Uruguay tiene las condiciones adecuadas para la presencia de *D. immitis*, sin embargo, tampoco hay registros hasta el momento, ya sea por la ausencia del parásito o de su búsqueda (Vezzani y Eiras, 2016). En un análisis de la incubación extrínseca temporal y espacial de *D. immitis*, teniendo en cuenta las temperaturas diarias de 49 estaciones meteorológicas durante un periodo de 30 años (1982-2012) en Argentina, Chile y Uruguay se mostró que, 41 de las estaciones meteorológicas alcanzaron el umbral necesario y que la transmisión es marcadamente estacional con un pico a fines de la primavera, es estable durante el verano (enero a marzo) y disminuye en otoño (abril y mayo). Por lo que se vio que existirían las condiciones adecuadas para la transmisión de *D. immitis* en Uruguay y la mayor parte de Argentina, mientras que en Chile solo es posible en el norte y en el interior central (Cuervo et al., 2013). En Argentina, la dirofilariosis canina se encuentra en 11 provincias; Salta, Formosa, Chaco, Misiones, Corrientes, Entre Ríos, Santa Fe, Santiago del Estero, Córdoba, Mendoza y Buenos Aires. Dado el escenario de distribución conocido y los mapas teóricos elaborados (Vezzani y Carbajo, 2006; Cuervo et al., 2013), es muy probable que tenga una mayor distribución. En San Juan y La Pampa no ha sido confirmada su presencia en caninos. Según los datos obtenidos en diferentes estudios, parecerían sugerir que las poblaciones caninas rurales son las que presentan mayor riesgo de infección. Doce de las 43 especies de mosquitos indicadas como vectores de *D. immitis* en América están presentes en Argentina, y podrían considerarse potenciales vectores, aunque hasta el presente solo *Aedes aegypti* y *Culex pipiens* han sido encontrados con infección natural (Vezzani y Eiras, 2016). En Brasil, las infecciones por *D. immitis* se notifican con frecuencia, con prevalencias que oscilan entre el 2 % y el 23,1 % (Maggi y Krämer, 2019). Por otro lado, la situación en Chile es completamente diferente ya que es el único país sudamericano donde *D. immitis* ha sido ampliamente buscada, pero hasta la fecha no ha sido encontrada (Simón et al., 2012). La situación de la dirofilariosis en Uruguay no está clara, varios factores indican que la enfermedad debería estar presente, ya que el modelo basado en la temperatura muestra que la incubación extrínseca es posible en la mayor parte del territorio durante 8 meses (octubre-mayo), además ocho de las once especies de mosquitos previamente encontradas infectadas en Argentina y Brasil (Vezzani y Carbajo, 2006; Vezzani et al., 2011; Cuervo et al., 2013) están presentes, y

es un país que se encuentra muy cerca de regiones endémicas tanto de Argentina como de Brasil (Vezzani et al., 2006).

3.6.2 Continente Europeo

En Europa *D. immitis* es endémica en los países mediterráneos, aunque ya es evidente la extensión de áreas endémicas hacia el norte debido al cambio climático (Saari et al., 2019). La dirofilariosis se ha diagnosticado principalmente en los países del sur de Europa (Italia, España, Portugal y Francia), con algunos diagnósticos en Grecia, Turquía y algunos países de Europa del Este, como Croacia, Serbia, Bulgaria, Rumania y la República Checa (prevalencia del 2 % al 48%; FEDD, 2007), aunque no se ha diagnosticado en Hungría, donde, a la fecha, solo se ha encontrado *Dirofilaria repens* en perros. Ha aumentado el número de casos diagnosticados en países del norte como Austria, Alemania y los Países Bajos, muchos de los casos se deben a perros viajeros desde el área del Mediterráneo. El área con valores de prevalencia más altos en perros y gatos, se encuentra a lo largo del valle del río Po en el norte de Italia, zona donde se hizo la primera observación de *D. immitis* en la necropsia de un perro de caza en 1626. La tasa de prevalencia en esta zona en perros no tratados con preventivos oscila entre el 35% y el 80%. La enfermedad se ha extendido hacia el norte a las provincias de Friuli-Venezia-Giulia y en las zonas centrales de la península, aunque se ha encontrado una prevalencia muy baja en las zonas del sur donde las temperaturas son más favorables para el desarrollo de larvas y de mosquitos. Las tasas de prevalencia más altas en España, se registran en las provincias del sur de Huelva, Cádiz, y Badajoz. Durante los últimos años, la enfermedad parece estar extendiéndose a otras regiones de Cataluña. Una encuesta reciente de Barcelona mostró que el 12,8% de los perros estaban infectados. Las Islas Canarias de Tenerife y Las Palmas son muy endémicas, al igual que los perros de la isla de Gran Canaria. En Portugal, la infección se ha diagnosticado principalmente en las regiones del sur. Por último, se consideran endémicas algunas áreas de Eslovenia, Bulgaria, Grecia y Turquía. En Croacia, se ha diagnosticado en la península de Istria (McCall et al., 2008).:

3.6.3 Continente Australiano

La dirofilariosis es enzoótica a lo largo de las áreas costeras del norte de Australia Occidental y los estados del este de Queensland, Nueva Gales del Sur y Victoria, con prevalencias de norte a sur invertidas para el hemisferio sur. La prevalencia de la infección en perros de Sidney llegó al 30% a finales de 1980. Más recientemente, se reportó que la prevalencia en esa área ascendía a un 11,4% (McCall et al., 2008).

3.6.4 Asia y el Pacífico sur

La infección por *D. immitis* está bien establecida en la mayoría de las islas del Pacífico y en muchos países de Asia. En las islas de Japón la enfermedad es enzoótica, además es bien conocida y su prevalencia está bien documentada (McCall et al., 2008).

3.6.5 Continente Africano

En varias regiones de África se encuentra diagnosticada la enfermedad. La infección en perros parece ser común en toda África occidental y partes orientales, y se extiende desde la República de Sudáfrica y Mozambique hasta la República de Sudán (McCall et al., 2008).

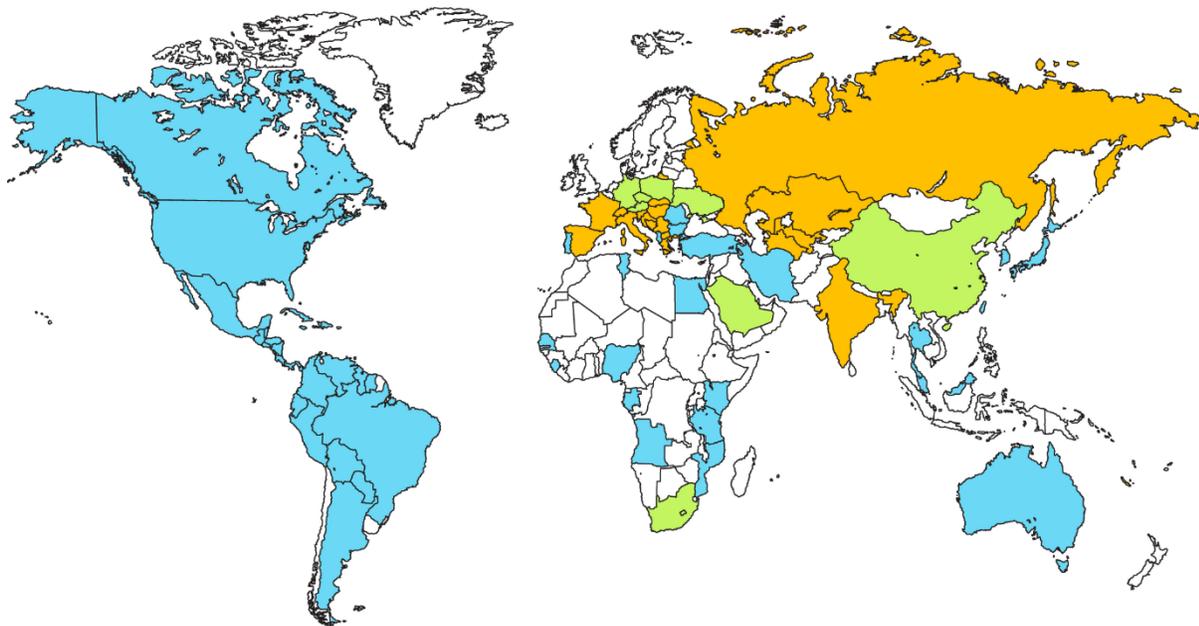


FIGURA 3: Distribución geográfica de la dirofilariasis canina. Infecciones por *D. immitis* (azul), infecciones por *Dirofilaria repens* (verde), presencia de ambas especies (naranja) (Simón et al., 2012)

3.7 FISIOPATOLOGÍA

La parasitosis por *D. immitis* está caracterizada por una respuesta inmune aguda y crónica, la dirofilariasis provoca un desorden multisistémico siendo los pulmones, el corazón, el hígado y los riñones los órganos mayormente afectados (McCall et al., 2008).

La severidad de las lesiones va a depender del número relativo de nemátodos (con un rango de 1 a > 250), de la duración de la infección y la reacción inmunitaria del

hospedero. Las formas maduras e inmaduras se encuentran en el lecho vascular caudal pulmonar, en ocasiones pudiendo migrar hacia las arterias pulmonares principales, corazón derecho e inclusive los grandes vasos venosos, en casos de infecciones severas (Ettinger et al., 2017).

El sistema arterial pulmonar es el principal sitio asociado a la patología causada por *D.immitis*, y a medida que la enfermedad avanza, los efectos se visualizan como alteraciones tanto funcionales como patológicas, no sólo en el lecho vascular sino también en el tejido pulmonar intersticial subyacente. El corazón y el hígado son afectados principalmente por el desarrollo de hipertensión pulmonar, llevando a una insuficiencia cardíaca derecha (Bowman, 2014).

3.7.1 Alteraciones vasculares

El mayor efecto a nivel de las arterias pulmonares está dado por la respuesta inmunológica del hospedero, así como a sustancias tóxicas y traumas físicos, que, como consecuencia, dan lugar a una proliferación vellosa miointimal, inflamación e hipertensión pulmonar, disrupción de la integridad vascular y fibrosis. Todo esto puede agravarse con una obstrucción arterial y venosa causada por los filáridos vivos (Kitawa et al., 1990) o tromboembolismo junto con parásitos muertos (Ettinger et al., 2017). Las lesiones vasculares pulmonares comienzan a desarrollarse a los días de la llegada de los *D. immitis* al sistema arterial pulmonar, la cual puede ser tan temprana como 3 meses post infección. Se observa un daño endotelial con desprendimiento y proliferación vellosa. Se produce una activación y quimiotaxis leucocitaria y plaquetaria, la llegada de estas células y la liberación de factores tróficos inducen una proliferación de musculatura lisa con acumulación de colágeno y fibrosis (Ettinger et al., 2017). Las vellosidades producidas por este mecanismo, son patognomónicas para la enfermedad, están formadas por células de la musculatura lisa, colágeno y una cobertura de tipo endotelial. La extensión está directamente relacionada a la carga parasitaria y la duración de la parasitosis (Keith, Schaub y Rawlings, 1983). La inflamación endotelial y la alteración de las uniones intercelulares aumentan la permeabilidad de la vasculatura pulmonar. Todos aquellos nematodos que de forma natural o inmunomediada mueren, inducen una respuesta incluso más severa, provocando trombosis, inflamación granulomatosa y proliferación vellosa endotelial. A grandes rasgos, las arterias pulmonares se ven agrandadas, con paredes engrosadas y superficie endotelial áspera (Ettinger et al., 2017). La reacción inflamatoria parece ser agravada por la liberación de *Wolbachia spp.* luego de la muerte de los nematodos hacia los tejidos del hospedero (Saint Andre´ et al., 2002). En el estudio realizado por (Kramer et al., 2008) se comparó 4 grupos de perros infectados de forma experimental con *D.immitis*, donde el grupo tratado con una combinación de doxiciclina/ ivermectina/ melarsomina demostraron un notorio descenso de lesiones arteriales, inflamación peri-vascular, proliferación endotelial y menor probabilidad de la presencia de trombos.

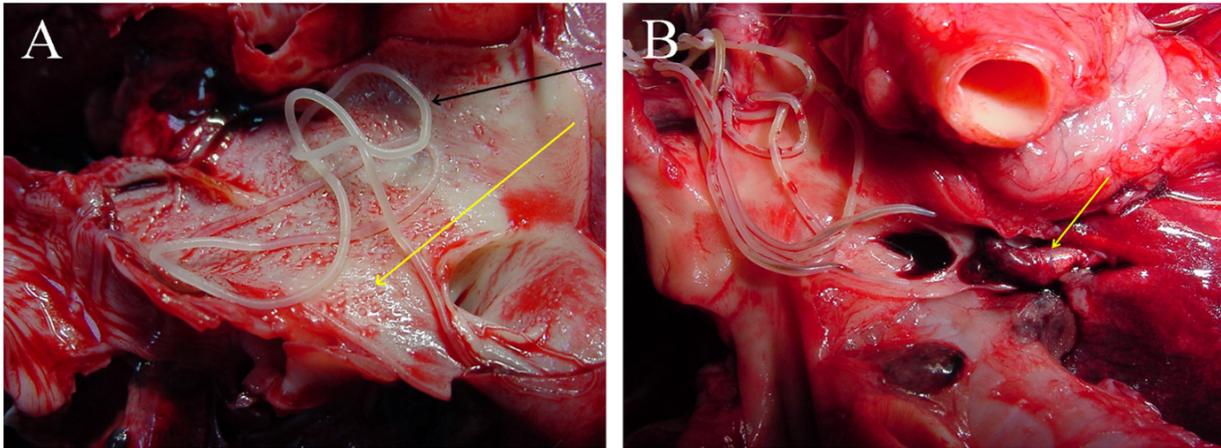


FIGURA 4: Alteraciones patológicas en las arterias pulmonares. (A) Superficie del endotelio vascular de una arteria pulmonar que muestra vellosidades intravasculares bien desarrolladas (flecha amarilla) además se ve la presencia de un nematode adulto (flecha negra). (B) Tromboembolismo (flecha amarilla) en una arteria pulmonar (Simón et al., 2012)

3.7.2 Alteraciones pulmonares

Si bien las principales lesiones se encuentran a nivel de la arteria pulmonar y sus ramas, secundario a la muerte de nematodos adultos y la formación de trombos parasitarios, el foco inflamatorio se extiende para involucrar al parénquima pulmonar. En una etapa temprana podemos observar una inflamación granulomatosa y hemorragia, los alvéolos se encuentran con alta carga de células inflamatorias, principalmente eosinófilos y macrófagos (Atwell, Buoro y Sutton, 1985). Focos hemorrágicos, junto con la remoción de eritrocitos por parte de macrófagos, lleva a la formación de áreas de fibrosis, de consolidación y hemosiderosis evidentes a la inspección macroscópica. Se observa un engrosamiento fibroso de la pleura, la cual frecuentemente muestra una transformación cuboidal. Hay una proliferación capilar de la pleura que da un aspecto de tejido de granulación (Boreham y Atwell, 1988). En lesiones avanzadas, hay fibrosis intersticial aumentada con un infiltrado celular de macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos. Dentro de los espacios alveolares y el tejido intersticial engrosado, comúnmente se denota una marcada hemosiderosis (Winter, 1959). Alrededor de los ductos alveolares hay una hipertrofia de musculatura lisa e hiperplasia, y en algunos casos se denota una epitelización alveolar (Clemmons et al., 1986). La neumonitis eosinofílica es una recurrencia reportada comúnmente en casos de infecciones ocultas por *D.immitis*, hay una destrucción inmunomediada de microfilarias en la microcirculación pulmonar, produciendo una amicrofilaremia. Este síndrome es el resultado de microfilarias aprehendidas en la microcirculación pulmonar cubiertas de anticuerpos, desencadenando una respuesta inflamatoria (Calvert y Losonsky, 1985). Se cree que la misma es una reacción de hipersensibilidad con deposición de antígeno de tipo 3 (Boreham y Atwell, 1988). Estas microfilarias son envueltas principalmente por neutrófilos, y en los casos de

hipersensibilidad se encuentra un gran número de eosinófilos (Wong, 1974). La neumonitis alérgica, en estudios radiográficos se evidencia con un patrón alvéolo-intersticial lineal y difuso, este es más evidente en los lóbulos caudales pulmonares (Calvert y Lososky, 1985). Otra presentación bastante rara, pero con peor pronóstico es la formación de granulomatosis eosinofílica. Histológicamente, los granulomas pulmonares están caracterizados por una reacción inflamatoria con presencia de células mononucleares y neutrófilos, con un alto número de eosinófilos y macrófagos. Las zonas rodeando los granulomas contienen una proliferación de células epiteliales alveolares. Dentro de los granulomas se observa una proliferación de músculo liso bronquial. Infiltración focal perivascular linfocítica y eosinofílica ocurre dentro y de forma adyacente a algunos granulomas. Los hilios pulmonares y nódulos linfáticos bronquiales son infiltrados por eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos. La estructura normal de los nódulos linfáticos puede ser totalmente reemplazada (Calvert y Rawlings, 1985). Aunque la hipertensión pulmonar se considera como una alteración principalmente desarrollada por el tromboembolismo pulmonar y a otros cambios arteriales, la neumonitis intersticial es un factor que no debe ser subestimado. Especialmente cuando se da un daño capilar extenso en el tejido intersticial (Boreham y Atwell, 1988).

3.7.3 Hipertensión pulmonar

Si nos basamos en un modelo preestablecido para clasificar a la hipertensión pulmonar, podemos separar 2 mecanismos diferentes por los cuales se instaura la misma en un cuadro de parasitosis por *D. immitis*. La hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar pos formación de émbolos o tromboembolismo, en ambas se asume el índice de resistencia vascular pulmonar (Kellihan y Stepien, 2010). El engrosamiento intimal y el estrechamiento del lumen de las ramas periféricas de las arterias pulmonares son el principal factor de la obstrucción del flujo sanguíneo y la hipertensión pulmonar (McCall et al., 2008). Distalmente, vasos de menor calibre pueden ser ocluidos parcial o totalmente por émbolos parasitarios o trombo émbolos, como también por una reacción endovascular (Boreham y Atwell, 1988). Se cree que estos son los principales factores atribuibles a la dilatación de la arteria pulmonar en casos avanzados de la enfermedad (Rawlings, Keith y Schaub, 1981). Si bien las lesiones producen un engrosamiento de las paredes vasculares y una textura áspera de la superficie intimal de los grandes vasos, no se obstruye el flujo por una disminución del lumen. Las grandes arterias se dilatan a medida que la hipertensión pulmonar se torna más severa. El flujo sanguíneo se ve afectado principalmente por el descenso del lumen de las ramas periféricas arteriales (McCall et al., 2008). El ejercicio puede desencadenar episodios de tos, sumado a los efectos hipertensivos del ejercicio pueden aumentar inclusive más la presión arterial pulmonar y tener como complicación la ruptura de los vasos sanguíneos en un área donde el endotelio esté debilitado (Calvert y Rawlings, 1985).

3.7.4 Alteraciones cardíacas. Insuficiencia cardíaca derecha

El descenso en la distensibilidad de los grandes vasos sanguíneos aumenta el trabajo cardíaco de forma significativa, en conjunto con el aumento notorio de la resistencia ocasionado por la obstrucción vascular periférica pulmonar. La parasitosis por *D. immitis* impide el flujo en un número creciente de ramas arteriales, disminuyendo la

reserva sanguínea pulmonar. En una primera etapa, la presión sanguínea pulmonar se mantiene en descanso y aumenta de forma leve durante el ejercicio (McCall et al., 2008). A medida que la hipertensión pulmonar se desarrolla, la poscarga del ventrículo derecho se ve aumentada, y como respuesta hay en principio una dilatación y luego una hipertrofia cardíaca derecha, la dilatación se da como respuesta al aumento del volumen sistólico final (Knight, 1968). En una etapa avanzada se nota el aumento notorio del tamaño cardíaco dado por la dilatación e hipertrofia del ventrículo y atrio derecho, sumado al aumento de tamaño de la arteria pulmonar (Ettinger et al., 2017). Eventualmente el árbol arterial pulmonar se ve restringido al punto que la resistencia pulmonar se torna permanente. En esta etapa el aumento de presión se da en directa proporción con el aumento de flujo. A mayor severidad de la enfermedad y actividad del paciente, mayor será el trabajo cardíaco compensatorio. En casos avanzados se desarrolla una insuficiencia cardíaca a medida que el ventrículo derecho, se ve sobrepasado en su habilidad para generar y mantener las altas presiones de perfusión necesarias para hacer circular la sangre a través del pulmón (McCall et al., 2008). Instaurado el descenso en el gasto cardíaco a medida que se da la falla ventricular, la presión venosa aumenta y los signos de insuficiencia cardíaca derecha se hacen presentes; puede desarrollarse una ascitis, hidrotórax, hidropericardio y edema. Este efecto se ve agravado por un volumen sanguíneo aumentado a consecuencia de un descenso en la perfusión renal, llevando a una retención de sodio y agua por el sistema renina-angiotensina (Rawlings, McCall y Lewis, 1978). Generalmente la insuficiencia cardíaca derecha se da de forma gradual y crónica, de todas formas, pueden presentarse casos agudos dados por una extensa trombosis y tromboembolismo pos tratamiento adulticida o por la muerte natural inexplicable de un gran número de nematodos (Ettinger et al., 2017). Otra causa de la presentación aguda puede darse por la alteración directa de las cúspides o chordae tendineae de la válvula tricúspide por parte de nematodos (Boreham y Atwell, 1988). Estudios en perros con parasitosis por *D. immitis*, denotan la remodelación de la matriz extracelular miocárdica, esto altera la estructura y función normal del corazón, afectando las capacidades normales de sístole y diástole (Wang, Tung, Huang y Lai, 2005). En un estudio realizado en 24 perros con una parasitosis natural, hallaron incrementos de biomarcadores como mioglobina y troponina cardíaca 1, junto con la presencia de lesiones que incluyen necrosis y vacuolización de miocitos, esto sería indicativo de daño miocárdico (Carretón et al., 2012).

3.7.5 Alteraciones Hepáticas

Una vez instaurado un cuadro de insuficiencia cardíaca derecha, a nivel hepático puede observarse una congestión venosa crónica pasiva. Comúnmente se presenta una hepatomegalia de grado variable, un tono más oscuro debido a la congestión venosa y la superficie capsular puede presentar un patrón lobular o granular con apariencia de “nuez moscada” (Knight, 1977). Microscópicamente se observa una necrosis centrolobular debido a la congestión y dilatación de las venas centrales y sinusoides. La congestión puede verse más marcada en áreas periféricas del hígado y a medida que la enfermedad progresa se puede encontrar una leve fibrosis en áreas portales

periacinares y centro acinares. Los vasos linfáticos pueden estar dilatados y encontrar pigmentos conteniendo macrófagos particularmente rodeando las venas centrales intralobulillares. El pigmento está compuesto por una mezcla de hemosiderina y pigmento biliar por la estasis asociada a la congestión hepática. Una patología hepática más severa puede observarse en los casos que presenten un síndrome de vena cava (Boreham y Atwell, 1988).

3.7.6 Alteraciones Renales

La mayoría de los perros que presentan una infección crónica presentan una glomerulonefritis, la cual puede ser severa (Ettinger et al., 2017). Las lesiones presentes incluyen inflamación y fragmentación de las membranas basales, con pérdida de células endoteliales y confusión y atrofia de los procesos interdigitados de los podocitos. La severidad de las lesiones ha sido vinculada con el grado de atrapamiento de microfilarias, algunas de las cuales se encontraron en directo contacto con la membrana basal expuesta (Boreham y Atwell, 1988). La severidad de las lesiones glomerulares ha sido relacionada con el número de microfilarias por lo tanto se considera que son el resultado de daño mecánico ocasionado por las mismas, de todas formas, la mayoría de la evidencia apunta a una glomerulopatía inmunomediada. Se denota la presencia de inmunoglobulina IgG y factor del complemento C3 en el endotelio capilar y mesangio del glomérulo, como también inmunocomplejos subendoteliales. Las consecuencias de la glomerulopatía y el daño de la membrana basal son reflejadas con una proteinuria concomitante, constituida predominantemente por albúmina, transferrina, inmunoglobulinas y antitrombina III (Klei, Crowell y Thompson, 1974). La formación de inmunocomplejos y la presencia de proteínas de superficie de *Wolbachia spp.* sugieren el rol de la misma en la patología renal (McCall et al., 2008). Si bien el proceso inflamatorio está predominantemente asociado a microfilarias, no es siempre el caso. La presencia de adultos aberrantes ha sido descrita también dentro de los riñones, estos fueron encontrados en una cavidad quística subcapsular, y se asumió que escaparon del torrente arterial. La amiloidosis del glomérulo también ha sido asociada a la presencia de *D. immitis* (Drazner, 1978). Además, se puede encontrar daño, relacionado al shock producido en pacientes con síndrome de vena cava y la posible coagulación intravascular diseminada (CID). Dos de tres perros que presentaron síndrome de vena cava también presentaron CID, los niveles elevados de urea plasmática pueden estar relacionados tanto al descenso de perfusión renal como a la obstrucción glomerular por trombos fibrinógenos (Jackson, Lichtenberg y Otto, 1962).

3.7.7 Síndrome de vena cava

El síndrome de vena cava es una complicación relativamente poco común, pero severa de la parasitosis producida por *D. immitis*. Se ve una marcada predilección sexual, con un 75 a 90% de los casos presentándose en machos. Se caracteriza por verse en animales con una alta carga parasitaria (> a 60 nematodos) generalmente con la

mayoría encontrándose en el atrio derecho y su posterior localización en la vena cava. Este síndrome una vez instaurado tiene un mal pronóstico (Boreham y Atwell, 1988). El mismo se caracteriza por una redistribución de un gran número de nematodos al ventrículo derecho, atrio derecho y/o vena cava. La razón de esta distribución aberrante no está del todo comprendida, pero se cree que puede ser a causa de una de las siguientes hipótesis: carga relativamente alta de nematodos o por la migración retrógrada de formas adultas desde arterias pulmonares al atrio derecho y/o vena cava por cambios hemodinámicos, como por ejemplo un episodio agudo de aumento de hipertensión pulmonar o reducción en el gasto cardíaco (Atkins, 1992). La función de la válvula tricuspídea se ve alterada y la regurgitación se ve superpuesta a la hipertensión pulmonar. Se da un descenso de la precarga ventricular y una posterior insuficiencia cardíaca congestiva. El septum primero sufre un desvío hacia la izquierda y una vibración anormal hacia la derecha que contribuye con el descenso de la precarga ventricular izquierda. El llenado ventricular derecho puede verse comprometido por arritmias y la obstrucción por nematodos. Se presenta una anemia hemolítica, probablemente a causa del traumatismo y fuerzas mecánicas infligidas en eritrocitos que fluyen a través de la masa de nematodos adultos dentro del trayecto del corazón derecho, o potencialmente ser el resultado de procesos microangiopáticos asociados con la coagulación intravascular diseminada (Buoro y Atwell, 1983). La hemoglobinemia, hemoglobinuria y alteración en la función renal y hepática se encuentran frecuentemente en animales cursando el síndrome. La hemoglobina junto con los signos apropiados se considera patognomónica para la enfermedad (Jackson, 1969). La hemoglobinemia y microfilaremia están presentes en el 85% de los perros que desarrollan el síndrome (Atkins, 1992). Se ve una anemia regenerativa moderada, caracterizada por la presencia de reticulocitos, eritrocitos nucleados y un aumento en el volumen corpuscular medio, con un hematocrito en promedio de 28% en la mayoría de los casos. Esta anemia macrocítica normocrómica también presenta una leucocitosis con neutrofilia, eosinofilia y un desvío hacia la izquierda. Los perros que presentan coagulación intravascular diseminada tienen una trombocitopenia e hipofibrinogenemia, como también un aumento en el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de coagulación activada. La bioquímica sérica muestra típicamente un incremento en enzimas hepáticas, bilirrubina, e índices de funcionalidad renal. En los análisis de orina aparte de la hemoglobinuria se pueden encontrar concentraciones de bilirrubina y proteína elevadas en un 50% de los casos. Al examen físico se puede visualizar signos de una baja en el gasto cardíaco como mucosas pálidas, un tiempo de llenado capilar prolongado, pulso femoral débil, taquicardia, taquipnea y también signos de insuficiencia cardíaca derecha (ingurgitación y pulsación yugular). Adicionalmente, se puede ver una distensión abdominal por hepatoesplenomegalia y/o ascitis. El pronóstico es desfavorable, a menos que se haga una remoción quirúrgica inmediata de los parásitos. Sin embargo, incluso en los animales sometidos a tratamiento quirúrgico la mortalidad ronda el 40% o superior (Atkins, 1992).

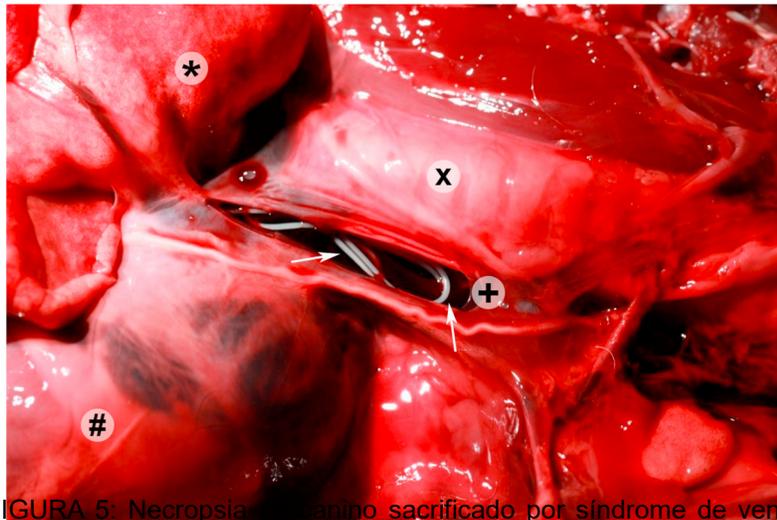


FIGURA 5: Necropsia de un conejo sacrificado por síndrome de vena cava. *D. immitis* indicadas con flechas, son visibles en la vena cava anterior incisa (+). El lóbulo pulmonar (*) se refleja hacia la parte superior izquierda, la tráquea (x) es visible sobre la vena cava, y el pericardio y el corazón (#) están en la parte inferior izquierda de la imagen (Noack et al., 2021)

3.7.8 Otras alteraciones

La principal presentación fuera de las ya mencionadas se deben mayormente a la migración aberrante o nematodos ectópicos, como también a las reacciones adversas al tratamiento, que pueden llegar a verse en tejidos lejanos al sitio diana donde se asume la presencia de los parásitos (Boreham y Atwell, 1988). Hay muchos reportes de casos con presencia de *D. immitis* en lugares inusuales, donde podemos llegar a clasificarlas en dos categorías. Aquellas que se encuentran dentro de vasos sanguíneos como una extensión del foco principal dentro de las arterias pulmonares, la ya mencionada presencia dentro de la vena cava en el síndrome de vena cava sería un ejemplo dentro de esta categoría. También hay reportes de presencia dentro de la aorta,

arterias femorales y arterias abdominales (Otto, 1975). Hay referencia de casos de tromboembolismo aórtico con resultado de necrosis isquémica en miembros pélvicos (Stuart, Hoss, Root y Short, 1978). La presencia de nematodos en vasos sanguíneos como las iliacas externas, arterias femorales, arterias poplíteas y arterias testiculares, demostraron cambios histológicos similares a los previamente mencionados, se notó una proliferación vellosa o granulomatosa de la capa intimal con engrosamiento de la misma (Otto, 1975). La segunda categoría sería la presencia de *D. immitis* en sitios que no sean vasos sanguíneos, estos pueden incluir, espacio epidural y/o la médula, cavidad peritoneal, cerebro, cámara anterior del ojo, humor vítreo y escroto (Frank, Nutter, Kyles, Atkins y Sellon, 1997). El lugar más común de presentación aberrante es el ojo, en la mayoría de los casos se encuentran presentes en la cámara anterior. Comúnmente se ve una conjuntivitis, queratitis, uveítis y la córnea puede encontrarse con variados grados de opacidad (Otto, 1975). Si bien la presencia de nematodos con migración aberrante es relativamente raros, presentan un desafío diagnóstico que debe ser considerado. La mayoría de los casos de todas formas cuentan con cargas parasitarias dentro de las arterias pulmonares por lo cual toda presentación de parasitosis por *D. immitis* con signos clínicos atípicos como los previamente mencionados debe de considerarse como una posible parasitosis migratoria aberrante (Boreham y Atwell, 1988).

3.8 SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos, son el resultado de lesiones vasculares, alteraciones en el flujo sanguíneo cardíaco y pulmonar, aumento de la presión arterial en la arteria pulmonar. Debido a la presencia del parásito, la superficie interna de la arteria se ve engrosada, provocando el estrechamiento del vaso. Además, se acumulan células inflamatorias, plaquetas, y posteriormente tejido conjuntivo (Saari et al., 2019).

La casuística de la parasitosis por *D. immitis* tiene una presentación usualmente crónica, con la mayoría de los caninos sin presentar sintomatología por meses o años. Esto depende, en gran medida de, la carga parasitaria, la reacción inmunitaria de cada individuo y el ejercicio, ya que los animales con mayor actividad física presentan mayor daño arterial que aquellos con sedentarismo. La sintomatología va arraigada a la extensión de la enfermedad pulmonar y a los efectos específicos por lesiones de cor pulmonar, estas lesiones incluyen un aumento en la poscarga del ventrículo derecho por daño progresivo arterial pulmonar y el parénquima pulmonar (American Heartworm Society, 2014).

Los casos leves, se presentan con pocos o ningún signo clínico asociado, y son diagnosticados mediante paraclínica (Ishihara, Kitagawa, Ojima, Yagata y Suganuma, 1978). Los primeros síntomas incluyen tos leve y renuencia al ejercicio, además pueden manifestar disminución del apetito (Bowman and Atkins, 2009; Simón et al., 2012; Ames and Atkins, 2020; Noack et al., 2021). Está descrito también, un cambio o una pérdida del ladrido. Los hallazgos en la exploración física pueden ser normales en pacientes con una enfermedad temprana o leve (Nelson y Couto, 2010). Estas presentaciones pueden traer consigo diagnósticos erróneos, en los cuales otras patologías que estén

presentes junto con la parasitosis, pero sin relación a la misma no sean diagnosticadas, al ser enmascaradas por un resultado positivo de microfilaremia en el animal, dando lugar a que se asuman que los signos clínicos presentes solo se deben a la dirofilariosis concomitante (Noack et al., 2021). Es importante tener en cuenta que los perros asintomáticos pueden volverse sintomáticos luego de la terapia adulticida debido al tromboembolismo pulmonar y lesión pulmonar (Ettinger et al., 2017).

Los casos moderados, se presentan con pelo hirsuto, tos crónica, pérdida de peso y mala condición corporal. Las mucosas pueden presentarse pálidas debido a la pobre perfusión periférica por cor pulmonar y anemia concomitante asociada al estrés metabólico y hemólisis causada por un aumento en la fragilidad mecánica eritrocitaria (Ishihara et al., 1978). La palidez de mucosas puede verse aumentada luego de la actividad física, la que nos daría una guía de la extensión del compromiso vascular y capacidad de perfusión arterial pulmonar. El latido del ápice cardíaco del lado derecho puede verse aumentado por la dilatación ventricular. La auscultación pulmonar es generalmente normal, aunque pueden auscultarse adhesiones pleurales como secuela de la hemorragia pulmonar periférica. La ascitis y la hepatomegalia no suelen presentarse en casos moderados de la enfermedad (Atwell, 1983).

Los casos severos se manifiestan usualmente con taquipnea y taquicardia, siendo el animal intolerante a la actividad física, a veces presentándose síncope inclusive con ejercicio leve. La disnea durante el ejercicio es evidente y puede servir de indicador de la extensión del daño arterial pulmonar. Las mucosas se ven pálidas, frías y secas al tacto, esto está dado por el descenso de la perfusión sanguínea periférica y la anemia. La cianosis es poco frecuente, pero puede presentarse si hay enfermedades respiratorias asociadas. Las arritmias cardíacas son de rara presentación, dándose sólo en menos del 10% de los pacientes reportados con enfermedad crónica (Boreham y Atwell, 1988). La auscultación pulmonar revela crepitaciones sobre los lóbulos caudales, y a nivel cardíaco se puede auscultar con frecuencia el desdoblamiento del segundo ruido. Cuando la insuficiencia cardíaca derecha está instaurada, la ascitis y el edema de miembros pueden apreciarse, además de anorexia, pérdida de peso y deshidratación, son hallazgos comunes. El soplo cardíaco del lado derecho se presenta con frecuencia, por la insuficiencia valvular tricuspídea y hay fibrilación atrial con arritmia. La muerte súbita es de presentación rara y normalmente se da luego de una insuficiencia respiratoria o caquexia (Venco, 2007).

Aunque la presentación de la enfermedad sea crónica, la sintomatología aguda puede presentarse en aquellos pacientes que desarrollen un tromboembolismo espontáneo severo, estos animales muestran hemoptisis y disnea aguda que pone en riesgo la vida (Knight et al., 2001).

Otra posible forma de presentación de la enfermedad, el síndrome de la cava, provoca una forma de insuficiencia cardíaca potencialmente mortal (Bowman y Atkins, 2009; Simón et al., 2012; Ames y Atkins, 2020). El síndrome de la cava, más comúnmente asociado en caninos de pequeño porte, es otra forma de presentación de la enfermedad, los signos son más agudos y generalmente anteceden inevitablemente a la muerte del animal (Atwell y Buoro, 1988).

La migración aberrante del parásito al sistema nervioso central, ojos, arterias femorales, subcutis, cavidad peritoneal y otros lugares, sucede ocasionalmente y provoca sintomatología relacionada con la región afectada (Nelson y Couto, 2010).

3.9 POTENCIAL ZONÓTICO

En los humanos, se produce una infección de forma accidental, el ciclo de la enfermedad culmina en ellos. Con alrededor de 1.800 casos reportados en todo el mundo, los casos en humanos están aumentando, por lo que se ha convertido en un importante foco de interés médico (Simón et al., 2012; Cuervo et al., 2013). Las infecciones son frecuentes en América y raras en Europa, por lo que se cree que existen variedades de la especie con diferente virulencia o capacidad infectiva (Dantas-Torres y Otranto, 2013; Vezzani y Eiras, 2016). Está documentada sólo en seis países del continente americano, la mayoría de los casos (110) corresponden al sudeste de Estados Unidos, donde la prevalencia en caninos es muy alta. En Brasil, principalmente en Río de Janeiro, San Pablo y Florianópolis, existen otros 50 registros, y unos pocos casos aislados están documentados en Costa Rica, Venezuela, Colombia y Argentina (Vezzani et al., 2006; Simón et al., 2012; Dantas-Torres y Otranto, 2013). Considerando que la dirofilariasis canina está distribuida en casi todos los países del continente americano y el carácter benigno de la infección en el hombre, es muy probable que el número de registros de casos en humanos esté ampliamente subestimado (Vezzani y Eiras, 2016).

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, y la forma de presentación más frecuente es la dirofilariasis pulmonar. En algunos casos de infección, los parásitos llegan a la vasculatura pulmonar, donde mueren provocando el desarrollo de nódulos pulmonares (Simón et al., 2012; Noack et al., 2021). Estos nódulos se presentan como una lesión con forma de moneda, que suele confundirse con tumores malignos, y por lo general se descubren al practicar un examen radiológico por otros motivos. En los casos sintomáticos se observa tos, algunos síntomas de neumonitis y otros signos inespecíficos como mialgias (McCall et al., 2008; Simón et al., 2012; Genchi, Bandi, Kramer y Epis, 2014; Vezzani y Eiras 2016). También existen casos confirmados de localizaciones extrapulmonares mediante técnicas moleculares, como ser ejemplares inmaduros en hígado y en la arteria testicular (McCall et al., 2008). Estos casos probablemente son aún más difíciles de atribuir a *D. immitis* y pasan desapercibidos en regiones donde la enfermedad es desconocida hasta el momento (Vezzani y Eiras, 2016).

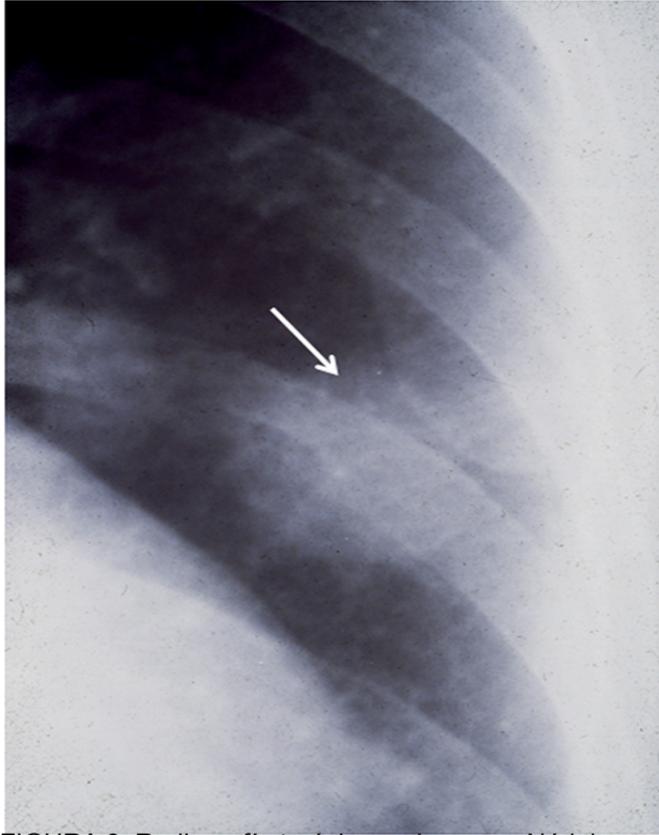


FIGURA 6: Radiografía torácica en humano. Nódulo pulmonar atribuible a *D. immitis* (Simón et al., 2012)

3.10 DIAGNÓSTICO

3.10.1 Introducción

La infección por *D. immitis* se puede diagnosticar mediante, un examen de rutina antes de que se desarrollen los signos clínicos, examinando directamente la sangre en busca de microfilarias o analizando la presencia de antígenos circulantes en la sangre, el suero o el plasma (Hoch y Strickland, 2008). Las pruebas de antígeno podrán ser positivas luego de 5 meses de la picadura del mosquito infectado, y las microfilarias aparecerán en sangre luego de 6 meses y medio de la post infección (Bowman, 2014). Una prueba de microfilaria positiva seguida de una prueba de antígeno positivo confirma de manera concluyente una infección por *D. immitis* (Simón et al., 2012).

Existen también diferentes pruebas auxiliares por las que debe pasar el paciente, como lo son, el examen físico, radiografía de tórax, ecocardiograma, electrocardiograma, hemograma, perfil químico sérico y análisis de orina. El objetivo principal de las pruebas

diagnósticas auxiliares es determinar el estado de la enfermedad y la aptitud del paciente para someterse al tratamiento adulticida. Se debe de tener como objetivo también, iniciar el tratamiento lo antes posible para detener la progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión de la infección (Moorhead, 2021). Un perro de edad media a geronte que manifiesta signología clínica, es el mayor desafío para los veterinarios, ya que, si bien se encuentra frente a una necesidad de que le extraigan los nematodos, también corre el riesgo de sufrir un efecto adverso al tratamiento. El tratamiento adulticida puede llevar en pacientes con enfermedad vascular pulmonar grave a una crisis embólica y/o insuficiencia cardiaca. Entonces, cuanto más conocimiento previo al tratamiento se pueda obtener, mejor se entenderá el daño orgánico que puede tener ese paciente (American Heartworm Society, 2019).

3.10.2 Pruebas para la detección y visualización de microfilarias

Estas pruebas dan validez a los resultados serológicos, diagnostica casos sin antígenos detectados en las pruebas de antígenos debido a complejos de antígenos-anticuerpos, también identifica a pacientes reservorio de la infección y alerta al veterinario de una alta carga de microfilarias (McCall et al., 2008).

La detección de microfilarias puede realizarse mediante:

Frotis de sangre fresca: consiste en extender una gota de sangre en un portaobjetos y observar en el microscopio a 100 aumentos. Es efectiva en los casos en que haya más de 1.000 microfilarias por mililitro de sangre. Detecta aproximadamente un 75% de los casos positivos que sean microfilarémicos (Rodríguez García, 1990). En esta técnica se logra visualizar el movimiento de las larvas, por lo que podemos diferenciar si estamos frente a *D. immitis* o a *Acanthocheilonema (Dipetalonema) reconditum*, nematode no patógeno que se transmite por las pulgas, que vive en el tejido subcutáneo y no requiere tratamiento. *A. reconditum* se mueve progresivamente, mientras que *D. immitis* es móvil, pero permanece en un solo lugar. En comparación con otras pruebas de diagnóstico, es bastante insensible (Moorhead, 2021).

Tubo de microhematocrito: Las larvas se sitúan por encima de la capa leucocitaria, entre la columna de eritrocitos y el plasma, donde el movimiento a menudo se puede ver incluso a simple vista. Su eficacia es comparable al frotis de sangre fresca (Rodríguez García, 1990).

Test de Knott: En esta técnica se lisan los hematíes y se fijan las microfilarias existentes (Nelson y Couto, 2010). Es más sensible que las dos anteriores porque tiene la capacidad de concentrar microfilarias, lo que aumenta las posibilidades de diagnóstico (Ettinger et al., 2017). Tiene la ventaja de que además de ser más fiable para la detección de casos positivos es la que se usa de preferencia para identificar morfológicamente las larvas y diferenciar *D. immitis* de otros filáridos (Nelson y Couto, 2010). Consiste en mezclar varias veces 1 ml de sangre con EDTA y 9 ml de formol al 2% en un tubo, esto produce la lisis de las células rojas sanguíneas. Luego, el tubo se coloca en una centrifuga a 1500 r.p.m. durante 5 minutos, se descarta el sobrenadante

y se utiliza el sedimento. A este se le adiciona azul de metileno al 0.1% en partes iguales y finalmente se coloca una gota del preparado entre un porta y un cubreobjetos para visualizar al microscopio a 100 aumentos en busca de la presencia de microfilarias (Cazaux et al., 2019).

Test de filtro: Su eficacia es similar al test de Knott, también se lisan los hematíes y se concentran las microfilarias (Nelson y Couto, 2010). Esta técnica consiste en hacer pasar a través de una membrana con poros de 5 micras de diámetro una solución de 1 ml de sangre con anticoagulante, con 10 ml de una solución lisante. Debido a que el diámetro de las microfilarias oscila entre 6 y 7 micras, éstas no pasarán a través de los poros, quedando retenidas en la membrana filtrante. Esta membrana junto con el contenido retenido se traspasa a un porta y se tiñe con azul de metileno. Se coloca un cubre y se observa a 100 aumentos (Rodríguez García, 1990).

Para el diagnóstico diferencial de microfilarias se prefiere la técnica de Knott porque se visualiza mejor la morfología de las larvas (Rodríguez García, 1990).

Con estas técnicas se pueden obtener resultados falsos negativos por diferentes causas; si la infección está oculta (amicrofilaremia), si el número de microfilarias circulantes es bajo o si se examina una cantidad insuficiente de sangre (Hoch y Strickland, 2008). La técnica no debe definirse como negativa sin haberse investigado al menos 1 ml de sangre (American Heartworm Society, 2014; Noack et al., 2021).

Los animales pueden ser amicrofilarémicos debido a: la administración previa de drogas preventivas (lactonas macrocíclicas), por infecciones de un solo sexo, por infecciones prepatentes y también por la destrucción inmunomediada de las microfilarias (infecciones ocultas verdaderas) (Hoch y Strickland, 2008). Hasta el 20% de los perros infectados con nematodos adultos pueden ser amicrofilarémicos, por lo que con la prueba de microfilarias negativa no es suficiente para descartar una infección, estas pruebas deben ir acompañadas de un test de antígeno (Moorhead, 2021). Si en la prueba para detección de microfilarias, se identifican microfilarias que según su morfología corresponden a *D. immitis*, se considera un diagnóstico definitivo de infección, ya que estamos frente a una especificidad de un 100% (McCall et al., 2008). Cabe señalar que la intensidad de la microfilaremia no se correlaciona con la carga de nematodos adultos, por lo que no se puede relacionar con la gravedad de la enfermedad (McCall et al., 2008).

Cuando la identificación de las microfilarias no brinda un diagnóstico preciso pueden definirse por la tinción histoquímica de regiones anatómicas con actividad fosfatasa y por la amplificación del ADN de microfilarias por PCR. Las microfilarias de *D. immitis* presentan dos zonas de actividad de fosfatasa cerca de los poros anal y excretor (Simón et al., 2012).

3.10.3 Pruebas serológicas

Las pruebas de antígeno se consideran el estándar de oro para diagnosticar la enfermedad por *D. immitis* (Moorhead, 2021). Son pruebas altamente específicas (98-100%) (Noack et al., 2021). Los antígenos circulantes son detectables alrededor de los 6 a 7 meses luego de la infección, por lo que no habría razón de realizar la prueba en cachorros menores de 6 meses (Nelson y Couto, 2010). Si el canino ha sido tratado con preventivos mensuales para la enfermedad, el periodo de presencia de antígeno negativo puede extenderse a más de 9 meses luego de la infección (Saari et al., 2019). Para uso en clínicas, existen pruebas serológicas inmunoabsorbentes ligadas a enzimas (ELISA) y pruebas inmunocromatográficas (ICT). Estas pruebas detectan antígenos circulantes del tracto reproductivo de nematodos hembra adultas (Noack et al., 2021). Los resultados positivos indican la presencia de al menos 1 nematode hembra, los test no reaccionan a nematodos machos (Nelson y Couto, 2010).

Ciertas pruebas de antígeno ELISA están diseñadas para predecir cuantitativamente la carga de nematodos, en función de las concentraciones de antígeno. Un ejemplo utilizado, es el Test ELISA semicuantitativo (SNAP Canine Heartworm PF). Se ha demostrado que es útil para predecir complicaciones tromboembólicas producto del tratamiento adulticida, siendo los perros con una mayor carga de nematodos los que probablemente se vean más afectados. La utilidad de las pruebas ELISA para evaluar el grado de parasitismo está limitada a algunas complicaciones que pueden llevar a confusión, tales como, el aumento transitorio de antigemia asociado con la muerte reciente de nematodos, o a bajos niveles de antígenos debidos a la presencia de infecciones de nematodos hembra adultas jóvenes. Por tanto, los resultados de los análisis cuantitativos de antígenos son altamente especulativos y requieren su correlación con otras informaciones relevantes (Ettinger et al., 2017). Los test de ELISA también permiten determinar la eficacia de la terapia adulticida. La concentración de antígeno ELISA generalmente cae a niveles indetectables de 8 a 12 semanas después de una terapia adulticida exitosa, por lo que se ha sugerido que una prueba positiva que persiste más de 12 semanas después de la terapia indicaría una infección persistente. Sin embargo, las pruebas de antígeno pueden permanecer positivas por períodos más largos, y no se asumiría una falla en la terapia adulticida a menos que sea positiva luego de más de 6 meses después de la terapia adulticida, y no se recomienda la repetición de la prueba de rutina hasta 8 a 12 meses después del tratamiento (Ettinger et al., 2017).

La actual generación de pruebas de antígeno de *Dirofilaria* identifica la mayoría de las infecciones “ocultas” (presencia de nematodos adultos, pero sin microfilarias en circulación). Si el resultado de una prueba es inesperado, deberá repetirse la prueba, si el resultado sigue siendo ambiguo, se recomienda la confirmación mediante otro laboratorio. Las pruebas para identificación de microfilarias, la radiografía torácica para detectar señales de dirofilariosis, o la ecocardiografía para la visualización de nematodos, pueden también dar validez a resultados de pruebas de antígeno que son poco seguros. Los resultados falso negativo en las pruebas suceden cuando, las infecciones son leves, los nematodos hembra son aún inmaduros, cuando hay solo nematodos macho presentes o cuando no se han seguido las instrucciones del kit

diagnóstico. También se han documentado casos de complejos antígenos-anticuerpos interfiriendo con las pruebas, dando como resultado pruebas falso negativo. Los inmunocomplejos se pueden disociar con el tratamiento térmico de la muestra (Moorhead, 2021). Este procedimiento suele ser poco práctico para la clínica diaria, ya que se requieren 5 ml de sangre y se lo debe de someter a 104 grados centígrados. En un estudio de la Universidad de Auburn, se investigó el uso de un ácido que se obtiene fácilmente como alternativa a someter la muestra de sangre al calor, y la ventaja fue que este procedimiento sólo requería 50 microlitros de sangre. Cualquier hospedero es capaz de formar complejos antígeno-anticuerpo o complejos inmunes, pero se sospecha de estos casos cuando se ven junto con la presencia de signos clínicos claros de la enfermedad o microfilarias circulantes en sangre (American Heartworm Society, 2019).

La Sociedad Estadounidense del Gusano del Corazón (AHS, por sus siglas en inglés) ahora prefiere cambiar el término "negativo" por "sin antígeno detectado" cuando se refiere a los resultados de las pruebas de antígeno que no son positivos (American Heartworm society, 2013).

Se mantiene la idea de un enfoque conservador en el cual todo animal con pruebas diagnósticas confusas no determinantes, se mantenga bajo observación atenta. Manteniendo al mismo bajo tratamiento preventivo para evitar una mayor infección. En el futuro se pueden repetir las pruebas para corroborar el diagnóstico (American Heartworm society, 2013)

Otro procedimiento de diagnóstico es la prueba de anticuerpos, que indica la presencia de anticuerpos anti-*D. immitis* específicos. Estas pruebas son utilizadas principalmente en gatos (Simón et al., 2012). Tanto las microfilarias como los nematodos adultos pueden provocar una respuesta inmune, de este modo, un test positivo a los Ac indica que se ha estado expuesto a la migración de larvas como de adultos, o sea que no indica la presencia de formas adultas específicamente. Los primeros anticuerpos los vamos a detectar a los 60 días post infección. Cuando las pruebas de Ac son positivas, para apoyar el diagnóstico de dirofilariosis, debemos observar también otras evidencias. Esto puede incluir un test de Ag o hallazgos compatibles en la radiografía torácica y la ecocardiografía (Nelson y Couto, 2010).

3.10.4 Pruebas moleculares

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es una herramienta sensible y precisa, puede ser útil en casos de microfilarias con anomalías morfológicas, en caso de infecciones múltiples con más de una especie de filáridos donde se dificulta la diferenciación morfológica, y en casos de microfilaremia negativa pero que aún se sospecha de infección (Noack et al., 2021). También puede ser una herramienta útil para el estudio molecular de infecciones por filarias en mosquitos vectores y para identificar larvas de diferentes filáridos en mosquitos (McCall et al., 2008).

3.10.5 Radiografía torácica

Las radiografías torácicas son un método útil para determinar la gravedad de la enfermedad, se buscan cambios a nivel cardiaco y en el parénquima pulmonar (Hoch y Strickland, 2008). Pero no es un método útil para evaluar la carga parasitaria (McCall et al., 2008).

Los hallazgos radiográficos son frecuentemente normales en las primeras fases de la enfermedad, pero cuando existen grandes cargas parasitarias pueden desarrollarse cambios radiográficos rápidamente (Nelson y Couto, 2010). Estos cambios visibles en las radiografías pueden ser transitorios y no siempre indican una infección activa (Hoch y Strickland, 2008). Están presentes en aproximadamente el 85% de los casos infectados con *D. immitis* (Ettinger et al., 2017).

En una radiografía torácica, vamos a poder evidenciar; un agrandamiento de la arteria pulmonar, cambios en el parénquima pulmonar y en etapas avanzadas de la enfermedad, una cardiomegalia del lado derecho (Hoch y Strickland, 2008).

Según un estudio realizado por Losonsky et al. (1983), con 200 perros infectados por *D. immitis*, las características radiográficas que se evidenciaron fueron; agrandamiento del ventrículo derecho (60 %), aumento de la prominencia del segmento de la arteria pulmonar principal (70 %), aumento del tamaño y la densidad de las arterias pulmonares (50%), y tortuosidad y “poda” de la arteria pulmonar (50%) (Ettinger et al., 2017).

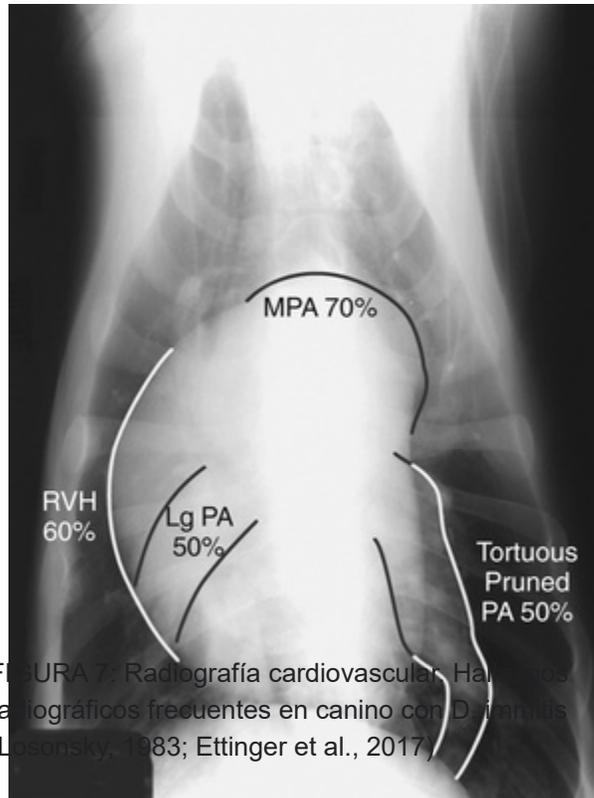


FIGURA 7. Radiografía cardiovascular. Hallazgos radiográficos frecuentes en canino con *D. immitis* (Lisowski, 1983; Ettinger et al., 2017)

Los aspectos a tener en cuenta en una radiografía torácica para el diagnóstico de *D. immitis* son:

- Arterias pulmonares diafragmáticas o de los lóbulos caudales, especialmente la arteria caudal derecha.
- Arteria pulmonar craneal derecha
- Segmento principal de la arteria pulmonar
- Ventrículo derecho
- Parénquima pulmonar

Para evaluar el tamaño de las arterias pulmonares en una radiografía se las compara con el diámetro de la costilla que transecta. En una radiografía lateral de un canino no portador de *D.immitis*, el diámetro de la arteria pulmonar craneal derecha no debe exceder el diámetro de la cuarta costilla, cuando se cruza con ella a nivel del tercio superior. Observando una incidencia dorso-ventral, la arteria diafragmática derecha no puede superar el diámetro de la novena costilla en el lugar de su intersección. La alteración más común que podemos observar por medio de radiografías en perros cursando una dirofilariosis, es la protrusión del segmento principal de la arteria pulmonar, pudiendo observarse inclusive en aquellos portando tan solo 3 nematodos adultos. Esta alteración se puede observar desde una incidencia dorso-ventral de la silueta cardiaca, la misma se encuentra entre lo que marcaría la 1 y las 2 de un reloj imaginario por encima de la silueta del corazón. Estos cambios en la morfología del corazón sumados a una hipertrofia ventricular derecha llevan a la silueta cardiaca a asemejarse a una D mayúscula invertida, típicamente observado en las presentaciones

avanzadas de dirofilariosis. La hipertrofia ventricular derecha está vinculada a la hipertensión pulmonar dada por una respuesta inflamatoria intimal endotelial del huésped, por lo cual se observa una variación individual de la extensión de la misma, dependiendo de la respuesta inmunitaria de cada caso en particular (Rodríguez García, 1990).

Los primeros cambios que se pueden notar aunque leves, son en las arterias pulmonares que forman parte de la cisura caudal lateral de los lóbulos diafragmáticos pulmonares. Con el progreso de la enfermedad en presentaciones crónicas el daño se extiende hacia ramas de mayor calibre produciendo una dilatación de los mismos. En casos de mayor gravedad se puede evidenciar a nivel cardiaco una hipertrofia derecha (Ettinger et al., 2017). Tanto el aumento del tamaño del corazón derecho, junto con evidencias radiográficas de patología arterial pulmonar grave y la acumulación de líquido en las cavidades torácica y abdominal, van a evidenciar una insuficiencia cardíaca derecha causada por la dirofilariosis (Nelson y Couto, 2010; Saari et al., 2019).

Los cambios en el parénquima pulmonar son de tipo intersticial, alveolar y vascular. El edema alveolar se produce por un aumento de la permeabilidad vascular. La neumonitis alérgica consiste en la formación de nódulos eosinofílicos, granulomatosos, en el intersticio pulmonar y tiende a establecerse en mayor grado en los lóbulos caudales, esto ocurre en algunos perros con dirofilariosis oculta. Como hallazgo en casos muy avanzados tenemos la presencia de edema alveolar e hidrotórax, y neumotórax derecho (Rodríguez García, 1990).

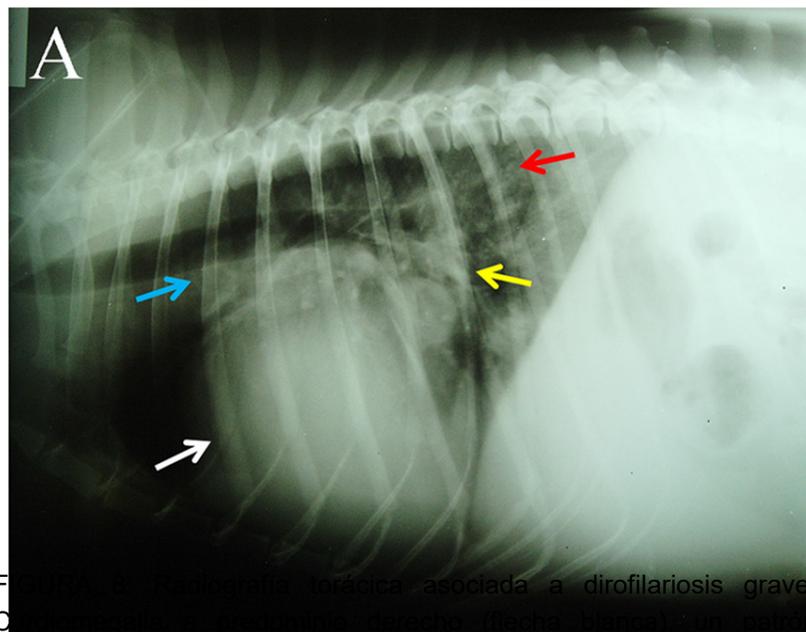


Figura 1. Radiografía torácica asociada a dirofilariosis grave. C
pulmonar mixto (flecha roja), vasos pulmonares agrandados (flecha azul), edema peri hiliar (flecha amarilla) y grandes áreas de densificación pulmonar (Simón et al., 2012)

3.10.6 Ecocardiografía

El examen de ecografía cardíaca, es útil para analizar los cambios estructurales en el corazón y los vasos sanguíneos (Saari et al., 2019). También permite la visualización de parásitos, los cuales se pueden encontrar en las cámaras cardíacas derechas, la vena cava caudal, la arteria pulmonar principal y el tracto proximal de ambas arterias pulmonares caudales. Los nematodos adultos vivos, se visualizan como objetos hiperecoicos cortos, lineales, dobles y paralelos que flotan en las estructuras mencionadas (McCall et al., 2008). La no visualización de los parásitos no descarta la infección (Moorhead, 2021).

La ecocardiografía aumenta la precisión en la estadificación de la enfermedad y la estimación de la carga de nematodos, los cuales influyen en el tratamiento y el pronóstico (McCall et al., 2008). Generalmente está indicada en los casos en que los hallazgos clínicos y radiográficos sugieren una enfermedad grave. Es un método sensible para detectar una disfunción cardíaca derecha, en la que vamos a encontrar un aumento de las dimensiones telediastólicas del ventrículo derecho y un aumento del grosor de la pared libre del ventrículo. Además, mediante este método podemos confirmar un diagnóstico de síndrome de vena cava (Hoch y Strickland, 2008).

Los hallazgos ecocardiográficos en caninos con una dirofilariosis avanzada incluyen; dilatación del ventrículo derecho y de aurícula derecha, hipertrofia de ventrículo derecho, movimiento paradójico del septo, un corazón izquierdo pequeño, y la dilatación de la arteria pulmonar. La insuficiencia cardíaca congestiva del lado derecho secundaria puede ser demostrada por el derrame pleural o pericárdico, o la ascitis. Puede emplearse el Doppler color para la identificación de la regurgitación tricuspídea, incluso cuando no existe un soplo audible. Las medidas con Doppler espectral del jet de regurgitación tricuspídea o pulmonar máximo permiten la estimación de la gravedad de la hipertensión pulmonar (Nelson y Couto, 2010).

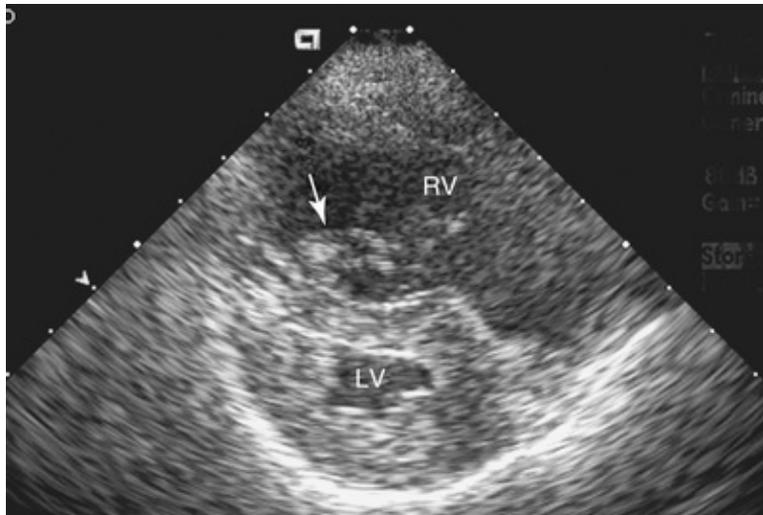


FIGURA 9: Ecocardiograma de un canino. Enfermedad causada por *D. immitis*. Agrandamiento de la luz del ventrículo derecho (RV) y músculo papilar del ventrículo derecho (flecha). Aplanamiento del septum e inclinación hacia el ventrículo izquierdo pequeño (VI). El electrocardiograma en la parte inferior de la figura demuestra que se trata de un cuadro diastólico (Ettinger et al., 2017)

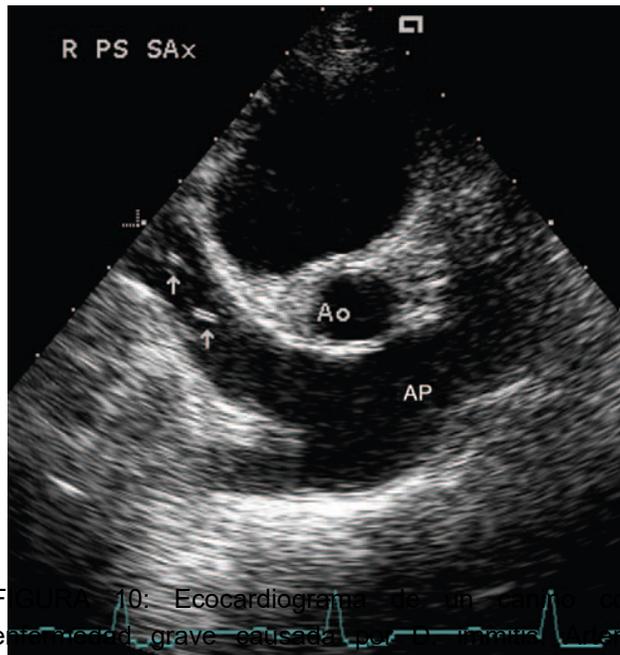


FIGURA 10: Ecocardiograma de un canino con enfermedad grave causada por *D. immitis*. Arteria pulmonar (AP) principal dilatada y los ecos con la pared doble de los nematodos (flechas) en la arteria pulmonar derecha (AO), raíz aórtica (Nelson y Couto, 2010)

3.10.7 Electrocardiografía

La electrocardiografía, en la dirofilariosis, no es un método que brinde datos significativos por sí sola, sin embargo, asociado a los demás estudios, colabora en el diagnóstico de casos avanzados de la enfermedad (Cazaux et al., 2019).

La electrocardiografía puede revelar alteraciones tanto en el eje eléctrico como en el ritmo cardiaco (Simón et al., 2012). Es un método menos sensible para detectar agrandamiento de las cavidades cardíacas que la radiografía y la ecocardiografía (Hoch y Strickland, 2008). Las anomalías en el electrocardiograma (ECG) generalmente se encuentran solo en la última etapa de la enfermedad, cuando las cavidades cardíacas derechas están severamente dañadas (McCall et al., 2008).

Los hallazgos electrocardiográficos generalmente son normales, aunque una infección avanzada puede revelar una desviación del eje hacia la derecha y/o una arritmia (Nelson y Couto, 2010). Las arritmias, y las anomalías de la conducción (bloqueo de rama derecha) son poco frecuentes, a menos que el agrandamiento cardíaco sea de moderado a grave (Hoch y Strickland, 2008).

El hallazgo de un patrón de agrandamiento del ventrículo derecho en el electrocardiograma es evidencia de apoyo para el diagnóstico de *D. immitis*. Lombard y Ackerman (1984), demostraron que las anomalías en el ECG estaban presentes en el 38% al 62% de los perros con cambios ecocardiográficos moderados y graves. Mientras que Calvert y Rawlings (1988), encontraron que solo el 6% de 276 perros con dirofilariosis tenían cambios en el ECG que sugerían agrandamiento del ventrículo derecho. Estos investigadores también demostraron que los parámetros de ECG más sensibles para la detección de infección por *D. immitis*, son las ondas S de la derivación II con una profundidad superior a 0,8 mv, un eje eléctrico medio superior a 103 grados y más de tres parámetros de ECG de agrandamiento del corazón derecho (Calvert y Rawlings, 1988). El último hallazgo del ECG (más de tres criterios) se considera el más preciso. Las ondas P altas, indicativas de agrandamiento de la aurícula derecha, es inusual en infecciones por *D. immitis* (Ettinger et al., 2017).

En las fases moderadamente severas y avanzadas de la enfermedad se suele observar la aparición de una onda S en las derivaciones I, II, Y III, modelo electrocardiográfico que se conoce con el nombre S1 S2 S3, el cual denota una hipertrofia de la base del corazón. El eje eléctrico en estos casos suele estar desviado a la derecha, es decir, mayor de + 105° (Rodríguez García, 1990).

Los caninos con una insuficiencia cardíaca congestiva inducida por filariosis siempre tienen al menos un criterio en el ECG de aumento del ventrículo derecho. A veces se observan también ondas P altas (Nelson y Couto, 2010)

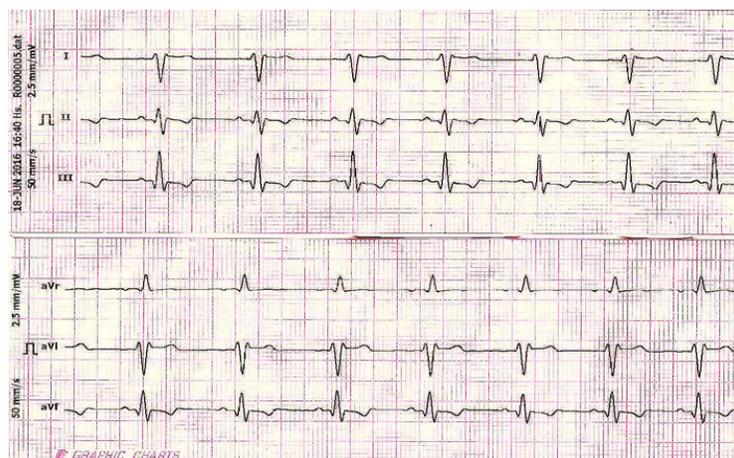


FIGURA 11: Registro electrocardiográfico. Muestra la presencia de Patrón S en derivaciones I, II y aVF. Se evidencia un ritmo sinusal, ondas S profundas y sobrecarga cameral atrial derecha. El registro se realizó a 2.5mm/mV y a 50 mm/seg (Cazaux et al., 2019)

3.10.8 laboratorio

Los laboratorio por

diagnósticos para *D. immitis*, sin embargo, son útiles para evaluar el estado general del paciente, y además nos expondrá a los procesos de enfermedades concurrentes que pueden estar relacionados o no con la infección (Rodríguez García, 1990).

Pruebas de

resultados de sí solos no son

Las pruebas de laboratorio a realizar antes de la terapia adulticida, deberían incluir; un recuento sanguíneo completo, un perfil bioquímico sérico y un análisis de orina (Nelson y Couto, 2010).

Una de las alteraciones identificadas en la dirofilariosis canina es la anemia normocítica normocrómica de bajo grado (Rodríguez García, 1990), aunque se ve en menos de un tercio de los pacientes y se cree que es resultado de la hemólisis (Nelson y Couto, 2010). La mayoría de estos perros anémicos muestran signos clínicos, generalmente tos e intolerancia al ejercicio. El 50% de los perros con enfermedad arterial pulmonar severa están anémicos (Rodríguez García, 1990). En cuanto a la fórmula blanca la eosinofilia, la basofilia y la monocitosis son hallazgos hematológicos inespecíficos. Sin embargo, menos de la mitad de los perros con dirofilariosis tienen eosinofilia. También pueden verse trombocitopenias, pudiendo ser como resultado del consumo de plaquetas en el sistema arterial pulmonar, especialmente tras la administración del tratamiento adulticida, en pacientes con enfermedad avanzada puede desarrollarse una coagulopatía intravascular diseminada. La respuesta inmune frente al parásito produce una gammapatía policlonal (Nelson y Couto, 2010).

Se pueden observar elevaciones de las enzimas hepáticas, azotemia e hiperbilirrubinemia en pacientes con dirofilariosis grave (Hoch y Strickland, 2008). Aunque en perros asintomáticos, en general no encontramos elevación significativa de las transaminasas hepáticas (Rodríguez García, 1990). La azotemia puede ser de origen prerrenal si hay deshidratación o insuficiencia cardíaca (Ettinger et al., 2017).

Tenemos que definir luego de tener un valor de la densidad urinaria si estamos ante la presencia de una azotemia renal o prerrenal. Una orina de densidad elevada nos orienta hacia una azotemia prerrenal por lo cual debemos de hidratar al animal lo cual nos debería corregir los valores a rangos normales. Si estamos ante la presencia de una azotemia con orina isostenúrica o hipostenúrica, debemos asumir que se debe a una lesión renal, la cual se ve acompañada generalmente de proteinuria. La glomerulopatía puede ser a causa de una amiloidosis renal, en la cual podemos observar tanto una hipoalbuminemia como ascitis. La glomerulonefritis presenta un proteinograma con un aumento de las alfa 2 globulinas y beta globulinas (Rodríguez García, 1990). Se puede encontrar proteinuria en 20 a 30% de los casos (Nelson y Couto, 2010). Entre el 10 % al 30%, se observa albuminuria. Si la enfermedad glomerular es grave, la hipoproteïnemia (hipoalbuminemia) tiene el potencial de complicar el cuadro clínico (Ettinger et al., 2017).

Podría ser del interés también la determinación del colesterol total, ya que, en los casos severos, los niveles de la fracción libre del colesterol llegan a ser el doble de lo normal. La citología de lavado traqueal es sugerente en perros con tos o neumonitis, y puede reflejar una inflamación eosinofílica, rara vez se observan microfilarias. En caso de haber ascitis, el análisis del líquido abdominal que indica trasudado modificado es compatible con insuficiencia cardíaca congestiva del lado derecho (Ettinger et al., 2017).

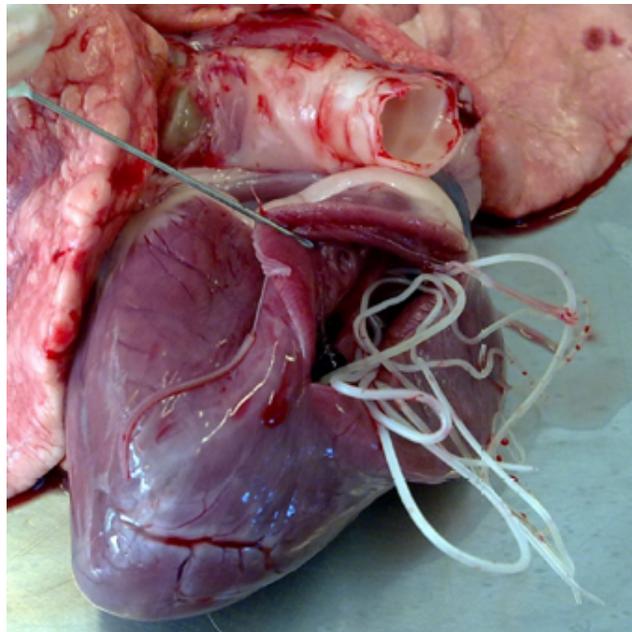


FIGURA 12: Muestra anatomopatológica cardíaca. Permiten dimensionar el tamaño de los vermes adultos de *D. immitis* en corazones caninos luego de la apertura de aurícula y ventrículo derecho (Cazaux et al., 2019)

3.11 TRATAMIENTO

3.11.1 Introducción

El tratamiento para la dirofilariosis varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad, y tiene como objetivo mejorar la condición clínica del paciente y eliminar todas las etapas de vida del nematode con las mínimas complicaciones posibles (Maggi y Krämer, 2019).

La destrucción de un alto número de parásitos en sangre lleva consigo la aparición de un número de efectos secundarios, por lo cual el tratamiento es complejo y puede traer arraigado riesgos luego de comenzado el mismo. Antes de iniciar el tratamiento tenemos que analizar la situación de cada uno de los pacientes tomando en cuenta la carga parasitaria de cada animal y la extensión del daño pulmonar. La restricción de la actividad física son de suma importancia por lo cual debemos procurar saber si existe la posibilidad de que haya faltas en el cumplimiento de la misma, ya que junto con todos los factores previamente nombrados presentan el riesgo de aparición de tromboembolismos post tratamiento adulticida (Simón et. al, 2012).

Tenemos dos tratamientos diferentes y por separado para las formas de *D.immitis* adultas y microfilarias. Para formas mayores a 4 meses de edad se utiliza comúnmente el diclorhidrato de melarsomina, el cual generalmente se ve acompañado de medicación de sostén así como antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides y doxiciclina (Saari et al., 2019) ;

mientras en casos con otros signos pueden requerir ser estabilizados con diuréticos, vasodilatadores, agentes inotrópicos positivos y fluidoterapia (American Heartworm Society, 2014). En casos de dirofilariosis grave con signos severos, a menudo deben extirpar los nematodes de forma quirúrgica (Saari et al., 2019).

Antes de eliminar las filarias adultas, se debe eliminar las larvas migratorias L3 y L4, ya que el diclorhidrato de melarsomina no elimina filarias menores de 4 meses de edad. Las larvas menores de 60 días se eliminarán mediante la administración mensual de lactonas macrocíclicas a dosis preventivas durante 2 meses previo al tratamiento adulticida, mientras que las larvas mayores de 60 días no susceptibles al fármaco preventivo alcanzarán la edad suficiente para ser sensibles a la melarsomina (Cazaux et al., 2019).

El éxito del tratamiento se confirma con el ensayo de antígeno realizado después de un año como máximo (Saari et al., 2019).

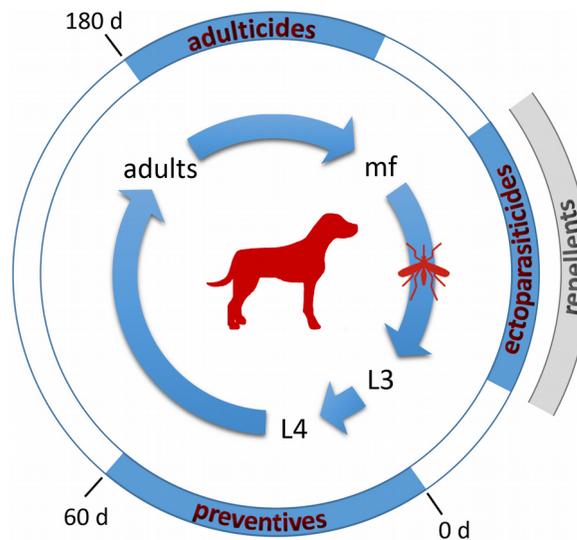


FIGURA 13: Tratamiento *D. immitis* (Noack et al., 2021)

3.11.2 Evaluación y clasificación de los animales con dirofilariosis

Antes de la terapia, los perros infectados con *D. immitis* deben ser evaluados y clasificados por riesgo de tromboembolismo post-adulticida. Anteriormente, se clasificaban en cuatro clases para desarrollar el pronóstico, pero actualmente se prefiere una clasificación que separa a los afectados en dos categorías, dividiéndolos en bajo y alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. Los factores a considerar incluyen, número de nematodos posiblemente presentes según las pruebas de antígenos, el examen de ultrasonido, el tamaño y la edad canino (de 5 a 7 años tienen un alto riesgo de albergar la mayor carga de nematodos); factores de salud concurrentes, gravedad de la enfermedad pulmonar y el grado en que se puede restringir el ejercicio durante el período de recuperación (Simón et. al, 2012).

Las categorías en las que se agrupan los pacientes son las siguientes:

1. Riesgo bajo de complicaciones tromboembólicas: pacientes con ligera carga de nematodos y sin lesiones vasculares parenquimatosas y/o pulmonares. Los caninos incluidos en este grupo deben cumplir las siguientes condiciones: no presentar síntomas, con radiografías torácicas normales, bajo nivel de antígenos circulantes o una prueba de antígeno negativa con microfilarias circulantes, que no se visualizan nematodos por ecocardiografía, que no presenten enfermedades concurrentes y que mantengan la posibilidad de restringir el ejercicio (McCall et al., 2008).

2. Riesgo alto de complicaciones tromboembólicas: en este grupo deben incluirse todos los caninos que presenten una o más de estas condiciones: síntomas relacionados con la enfermedad (tos, lipotimia, hinchazón del abdomen), radiografías torácicas anormales, alto nivel de antígenos circulantes, presencia de nematodos visualizados por ecocardiografía, presencia de enfermedades concurrentes y que no mantengan la

posibilidad de restringir el ejercicio (falta de conformidad del propietario) (McCall et al., 2008).

Es importante destacar que factores clave que influyen en la probabilidad de presentar complicaciones tromboembólicas post adulticida como el nivel de actividad del perro, la extensión de la enfermedad vascular pulmonar, y la carga de nematodos, no son fáciles de medir con los procedimientos de diagnóstico estándar. La actividad, es uno de los factores más significativos que pueden contribuir a la aparición de complicaciones post adulticida, por lo que previo al tratamiento, debería de evaluarse la capacidad y disposición del propietario para confinar al canino. La enfermedad tromboembólica se ve habitualmente en perros infectados que muestran signos radiográficos de obstrucción arterial pulmonar grave, en especial aquellos que presentan signología clínica. Las radiografías torácicas pretratamiento proporcionan la mejor evaluación de la situación de la patología en la arteria y el parénquima pulmonar (Nelson y Couto, 2010). A mayor número de dirofilarias adultas muertas durante el tratamiento, mayores serán las probabilidades de presentar una patología obstructiva e inflamatoria, pero lamentablemente no existe ninguna prueba o combinación de pruebas que determine con exactitud el número de dirofilarias presentes. Igualmente, caninos que presentan una carga alta de nematodos como aquellos con una carga baja, pueden no presentar signología clínica y presentar cambios radiográficos mínimos, la forma de manifestación de la enfermedad resulta difícil predecir complicaciones post adulticida, incluso realizando un diagnóstico extenso. Asumiendo que las complicaciones postratamiento son probables, los pacientes infectados deben tratarse como si presentaran un gran número de dirofilarias. Los vermes adultos son un riesgo grave, cuanto más tiempo permanecen en el animal, mayor será el daño al sistema cardiopulmonar, y en consecuencia mayores signos de enfermedad y muerte (Noack et al., 2021).

La información que obtengamos en las pruebas diagnósticas ayudará a tomar decisiones en el tratamiento, generalmente se opta por un régimen de tratamiento auxiliar previo al tratamiento adulticida para mejorar el status hemodinámico y respiratorio (Rodríguez García, 1990).

3.11.3 Tratamiento contra los parásitos adultos o terapia adulticida

En la década de 1990, el diclorhidrato de melarsomina reemplazó a la tiacetarsamida sódica, ya que es de administración más fácil, y proporciona mayor seguridad y eficacia. El diclorhidrato de melarsomina es el único fármaco adulticida autorizado en la actualidad (Cazaux et al., 2019). Se encuentra comercializado como un polvo estéril liofilizado en viales de 50 mg. El producto rehidratado permanece estable durante 24 horas si se guarda refrigerado en oscuridad. Su forma de administración es mediante inyección intramuscular profunda en la musculatura lumbar epiaxial, en la región L3 – L5. En aproximadamente un tercio de los pacientes puede producir una reacción local en el lugar de la inyección. La melarsomina es absorbida rápidamente en el lugar de inoculación, se elimina rápidamente por las heces, y una menor cantidad del metabolito es excretado por la orina (Nelson y Couto, 2010).

El diclorhidrato de melarsomina es eficaz contra los vermes de más de 4 meses de edad (Saari et al., 2019), aunque algunos estudios proporcionaron evidencia de que puede ser efectivo contra los de 2 a 4 meses (American Heartworm Society, 2020; Nelson y Couto, 2010).

El protocolo de tratamiento estándar, consiste en la administración de dos dosis de 2,5 mg/kg administradas día por medio vía intramuscular (Nelson y Couto, 2010). El protocolo de tratamiento denominado “diferido”, consiste en aplicar una primera inyección de melarsomina (2,5 mg/kg), una segunda inyección a los 30 días (2,5 mg/kg) y una tercera inyección pasadas las 24hs de la segunda (2,5 mg/kg). Este protocolo es el recomendado, ya que minimiza el riesgo de tromboembolismo producido por la muerte de los parásitos, y permite al organismo eliminar los fragmentos embólicos de forma más segura, con menores complicaciones pulmonares (Cazaux et al., 2019). El protocolo estándar elimina alrededor del 90% de los nematodos adultos, mientras que el protocolo diferido elimina el 98%. Estas tasas de eficacia se refieren al porcentaje de vermes muertos en grupos de perros y no el porcentaje de perros sin ellos (American Heartworm Society, 2014). Otros estudios han demostrado que los pacientes tratados con el protocolo diferido tienen una mayor seroconversión a un estado de antígeno negativo que los tratados con el régimen de dosificación estándar (Ettinger et al., 2017).

El confinamiento estricto del paciente es esencial durante 4 a 6 semanas luego del tratamiento para disminuir los efectos tromboembólicos (Cazaux et al., 2019).

Algunas lactonas macrocíclicas, como la ivermectina y probablemente la selamectina tienen potencial adulticida (Ettinger et al., 2017). La ivermectina tiene un efecto adulticida parcial al administrarse una dosis de 6 a 12 mg/kg de peso corporal mensualmente durante 16 meses, y su eficacia puede llegar al 100% si el tratamiento se prolonga a 30 meses. Sin embargo, la administración de lactonas macrocíclicas no se recomienda como terapia adulticida, ya que requiere un período de tratamiento extremadamente largo, mientras la enfermedad continúa progresando, aumentando la posibilidad de desarrollar un tromboembolismo pulmonar. De hecho, algunos investigadores han observado que la salud de los animales tratados con ivermectina durante 24 meses puede empeorar (Simón et al., 2012). La milbemicina oxima y la moxidectina inyectable de liberación sostenida parecen tener una eficacia adulticida mínima (Ettinger et al., 2017).

Existen argumentos en contra del uso de ivermectina como terapia adulticida (Ettinger et al., 2017) Ellos son:

-No está indicado su uso como tratamiento adulticida para *D. immitis* en el prospecto.

-Requiere el cumplimiento continuo por parte del propietario.

-Falta de restricción de ejercicio, su uso seguro puede requerir más de 31 meses de restricción continua.

-Ausencia de una muerte controlada de parásitos adultos como se ve con melarsomina, reduciéndose la capacidad de monitorear los efectos adversos.

-Falta de conocimiento sobre el efecto de la liberación crónica de antígenos de los nematodos adultos en los riñones y pulmones.

-La “terapia adulticida lenta” no detiene la progresión de la enfermedad pulmonar.

-Posible predisposición a la resistencia de *D. immitis* a las lactonas macrocíclicas.

Para lograr la eliminación completa de las infecciones por nematodos del corazón adultos, la American Heartworm Society propone un protocolo con un tratamiento de 2 a 3 meses con una lactona macrocíclica combinado con la Doxiciclina contra la Wolbachia, antes de la administración de tres dosis de melarsomina (American Heartworm Society, 2020).

3.11.4 Tratamientos auxiliares

La terapia sintomática para la dirofilariosis incluye tratamientos y medidas que ayuden a mejorar la circulación cardiopulmonar como la inflamación pulmonar. Se indica para aliviar los síntomas y preparar a los pacientes para el tratamiento adulticida o una terapia quirúrgica. El reposo y restricción del ejercicio son las medidas más importantes para mejorar la circulación cardiopulmonar y reducir la hipertensión pulmonar (McCall et al., 2008; Simón et. al, 2012).

Corticosteroides:

Los corticosteroides pueden usarse para minimizar las posibles reacciones adversas a la melarsomina y a las lactonas macrocíclicas (Ettinger et al., 2017). La prednisolona a dosis 1 mg/kg por día durante 4 a 5 días, puede controlar la inflamación pulmonar y los fenómenos tromboembólicos (American Heartworm Society, 2014).

Los caninos con nematodos del corazón presentan inflamación dentro de las arterias y el intersticio pulmonar, además alteración endotelial con adhesión de plaquetas y leucocitos. Estos cambios inflamatorios respaldan la justificación de la terapia con corticosteroides. Pero a su vez estos cambios, especialmente durante la terapia adulticida también aumentan el riesgo de trombosis y tromboembolismo; y el uso de corticoides aumenta aún más este riesgo, ya que se ha demostrado que provocan un estado de hipercoagulabilidad en caninos sanos aumentando el riesgo de tromboembolismo pulmonar en pacientes clínicos. Aunque la adición de clopidogrel podría reducir este riesgo, no existen ensayos que evalúen su uso en perros con dirofilariosis. Por lo tanto, la opinión de los autores es que los corticosteroides deben usarse solo en perros con signos clínicos de neumonitis (Ames y Atkins, 2020).

Antiinflamatorio no esteroideos:

Se puede administrar un antiinflamatorio no esteroideo por la mañana antes del inyectable adulticida y continuar unos 4 a 5 días (Ettinger et al., 2017).

Doxiciclina:

Es un antibiótico, que a una dosis de 10 mg/kg cada 12 horas durante 28 días es considerado fundamental en el tratamiento de la dirofilariosis debido a su acción contra *Wolbachia spp*, una bacteria intracelular, gram negativa y endosimbiótica (Moorhead, 2021).

Antitrombóticos:

La American Heartworm Society no respalda la terapia antitrombótica para el tratamiento de rutina, se ha visto que no hay diferencias significativas en la gravedad de las lesiones vasculares pulmonares en los perros tratados con ácido acetilsalicílico versus los que no (Ettinger et al., 2017).

El uso de antitrombóticos para animales con tromboembolismo pulmonar es controversial. El trastorno vascular pulmonar que genera la parasitosis consume plaquetas, por lo cual la tasa de recambio se ve aumentada. De esta forma el efecto antitrombótico de fármacos como el clopidogrel o ácido acetilsalicílico se ven disminuidos. La terapia con ácido acetilsalicílico tiene que ser administrada a una dosis que se aproxima al rango tóxico para llegar a tener un mínimo efecto benéfico sobre las lesiones vasculares. Actualmente se están utilizando con más frecuencia fármacos como el apixaban o rivaroxaban, los cuales son inhibidores activos directos del factor X y son empleados para trastornos trombóticos. En pacientes que presentan trombosis aguda con signos como cianosis, colapso, hipotensión, shock cardiogénico, aumento de la precarga ventricular derecha y/o disminución de la precarga ventricular izquierda, la terapia trombolítica podría llegar a considerarse (Ames y Atkins, 2020).

Otros:

El tratamiento de la hipertensión pulmonar incluye un vasodilatador de la arteria pulmonar (sildenafil), oxígeno y reposo. El sildenafil generalmente se comienza con una dosis de 1 mg/kg cada 8 horas, vía oral, y se puede aumentar a 2 mg/kg cada 8 horas (Ames y Atkins, 2020).

Hallazgos menos comunes en la dirofilariosis incluyen, derrame pleural, derrame pericárdico o edema subcutáneo; en estos casos pueden usarse diuréticos como la furosemida, o recurrir a la paracentesis. Se indica continuar con furosemida en el hogar a una dosis de 2 a 6 mg/kg/día vía oral para prevenir la recurrencia de estos derrames. Se debe de administrar un Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina para contrarrestar la activación del sistema renina angiotensina aldosterona por el diurético, en caso de tener una acumulación de líquido refractaria a la terapia mencionada tenemos que agregar un diurético de asa de acción más prolongada y a mayor efecto. Para mejorar el gasto cardíaco y el retorno venoso pulmonar se puede utilizar una combinación de un inodilatador como el pimobendan (0,25 mg/kg cada 12 horas vía oral) sumado al sildenafil (1 mg/kg cada 8 horas vía oral) (Ames y Atkins, 2020). En casos graves con fibrilación auricular se administra la digoxina, un agente antiarrítmico. Se aconseja la oxigenoterapia cuando el animal presenta dificultades respiratorias (American Heartworm Society, 2014).

3.11.5 Tratamiento contra las microfilarias

Las lactonas macrocíclicas son utilizadas para la eliminación de las microfilarias. Ellas son la ivermectina, selamectina, moxidectina o milbemicina oxima (Saari et al., 2019). Actualmente, solo la moxidectina transdérmica, está aprobada por la FDA (Administración de alimentos y medicamentos) para el tratamiento y eliminación de microfilarias en perros con *D. immitis*. Los protocolos microfilaricidas actuales son realizados en combinación con doxiciclina, dejando de lado la necesidad de la eliminación de microfilarias post tratamiento adulticida (McCall et al., 2008), ya que la inclusión de doxiciclina acelera la eliminación de microfilarias (American Heartworm Society, 2014). La administración de una lactona macrocíclica siempre deberá iniciarse tan pronto como se le diagnostique la infección (American Heartworm Society, 2014). Administradas hasta 2 meses antes del tratamiento adulticida, controlan las posibles nuevas infecciones, eliminan las larvas susceptibles existentes y permiten que otras maduren antes de la administración de melarsomina hasta el punto en que sean susceptibles al tratamiento (Bowman and Atkins, 2009). Otros fármacos como el levamisol y el fention que fueron empleados como microfilaricidas en el pasado no son recomendados debido a su baja eficacia y sus posibles efectos adversos (Nelson y Couto, 2010).

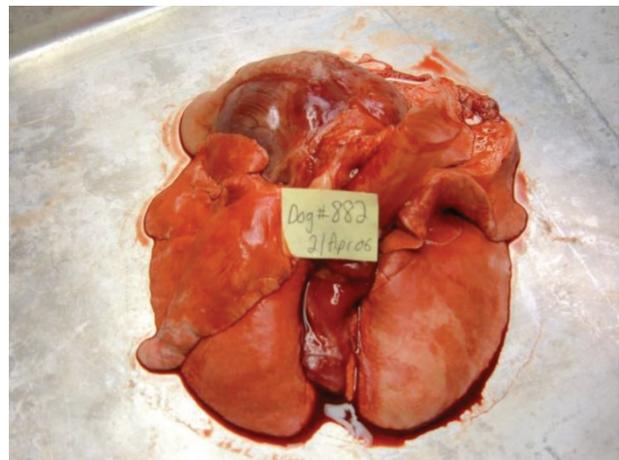
3.11.6 Tratamiento frente a *Wolbachia*.

La simbiosis entre *D. immitis* y *Wolbachia*, ha sido uno de los hallazgos más importantes de la dirofilariasis. Es una bacteria gram negativa, perteneciente al grupo de las rickettsias intercelulares, se encuentra en varios nemátodos que producen microfilarias, *Wolbachia pipientis* es la que se encuentra en *D.immitis* (Saari et al., 2019), se presenta en todas las etapas del ciclo de vida del nemátodo (McCall et al., 2008). Se encuentra en las células hipodérmicas de los cordones laterales que corren debajo de la superficie exterior de los nematodos adultos (McCall et al., 2008), y en las hembras, están presentes en los genitales, son quienes transfieren *Wolbachia* a su descendencia (Saari et al., 2019). Hablamos de que existe una relación simbiótica, porque las bacterias suministran al nematode metabolitos necesarios durante la muda y el desarrollo embrionario, y este a su vez garantiza la supervivencia y transmisión de la bacteria (McCall et al., 2008). Al administrar antibióticos contra estas bacterias, provoca trastornos en la embriogénesis del nematode, en el desarrollo de las etapas larvales y en la maduración del adulto (Saari et al., 2019). Numerosos estudios de tratamiento han demostrado que la tetraciclina y los derivados sintéticos parecen ser los más efectivos (McCall et al., 2008). La Doxiciclina es recomendada actualmente por la American Heartworm Society (American Heartworm Society, 2014), y su administración durante 2 meses provocaría la muerte de las larvas 3 y 4 además de las microfilarias (Saari et al., 2019).

Wolbachia juega un papel importante en la patogénesis de la dirofilariasis. Tras la muerte del nematode, *Wolbachia* es liberada en el hospedero en grandes cantidades, lo que provoca una reacción inflamatoria significativa y una patología pulmonar. Esto es debido a la reacción por parte de la inmunidad del nematode del corazón contra las proteínas de superficie de *Wolbachia* y en consecuencia la formación de anticuerpos IgG. Han demostrado mediante estudios, que cuando *Wolbachia* es eliminada con doxiciclina previo al tratamiento adulticida, se ve una gran reducción en la patología pulmonar del hospedero. En un ensayo clínico realizado en la Universidad de Georgia, se evaluaron los efectos de la doxiciclina y la minociclina en dosis de 5 y 10 mg/kg dos veces al día en 32 perros con microfilaremia durante 28 días. En el mismo se concluyó que, a una dosis de 10 mg/kg dos veces al día de doxiciclina fue el único fármaco que eliminó el ADN de *Wolbachia* a los 28 días (American Heartworm Society, 2014). Según Kramer (2008), la combinación de doxiciclina, ivermectina y melarsomina reduce significativamente la severidad de las lesiones arteriales y los trombos. La American Heartworm Society (2020) recomienda una terapia que incluya ivermectina o moxidectina, doxiciclina y melarsomina (Noack et al., 2021).



Solo melarsomina



Ivermectina/Doxiciclina/Melarsomina

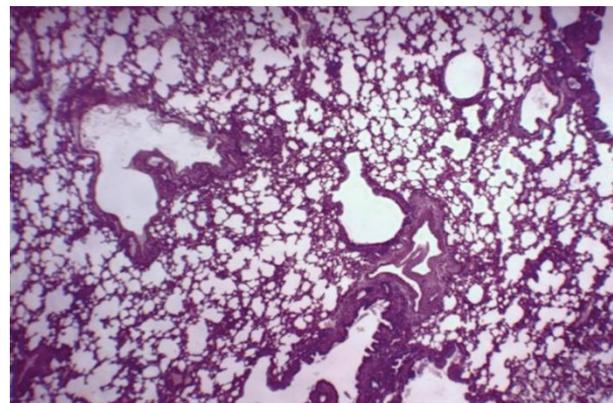
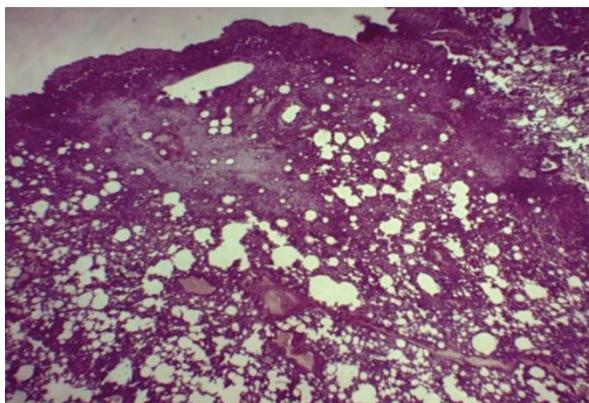


FIGURA 14: Patología pulmonar. Caninos infectados experimentalmente con tratamiento previo a base de ivermectina y doxiciclina antes de recibir inyecciones de melarsomina (American Heartworm society, 2014)

3.11.7 Extracción quirúrgica de los parásitos

La extracción quirúrgica de dirofilarias adultas sigue siendo la única solución en caninos de alto riesgo como por ejemplo los que manifiestan signos clínicos del síndrome de la vena cava (McCall et al., 2008). Este síndrome puede confirmarse de forma concluyente mediante la visualización ecocardiográfica de dirofilarias en el interior del orificio tricúspide y la vena cava posterior. En caso de no llevarse a cabo con celeridad la extracción quirúrgica de los nematodos, la evolución clínica suele terminar con resultado fatal en un plazo de 2 días (American Heartworm Society, 2014). Según la opinión de los autores, aunque no lleguen a padecer un síndrome de la vena cava, pero presentan un cuadro grave, en la mayoría de los casos, la extracción quirúrgica de los parásitos se consideraría necesaria para la reducción de la infección (Ames y Atkins, 2020).

El protocolo de sedación o anestesia debe incluir fármacos con baja probabilidad de causar depresión cardiovascular. La premedicación con difenhidramina a dosis de 2 mg/kg intramuscular y dexametasona 0,2 mg/kg, intravenoso, puede ayudar a reducir las reacciones de hipersensibilidad aguda en caso de que se rompa la cutícula de un nematode (Ames y Atkins, 2020).

El animal tiene que ser posicionado en decúbito lateral izquierdo preparando la zona de proyección de la vena yugular del lado derecho. Se expone la vena colocando una sutura en bucle abierto para brindar hemostasia y mejorar la manipulación del vaso sanguíneo. Se realiza la incisión y se puede utilizar la ecografía para visualizar los parásitos y para realizar la extracción de los mismos de forma ecoguiada. Existe un fórceps específico para la recuperación de nematodos (ClearIt® Avalon Medical, Stillwater, MN, EE. UU.). También se utiliza un asa endovascular (ENSnare® Merit Medical Systems, South Jordan, UT, EE), kit de asa de cuello de cisne de nitinol (Amplatz Gooseneck® Snare Kit, Medtronic, Minneapolis, MN, EE. UU.), y pinzas. Se introduce a través del sitio de la venotomía el fórceps teniendo cuidado de no traumatizar el vaso, los parásitos deben ser extraídos con cautela para evitar el daño de los mismos con liberación de antígenos ya que la reacción anafiláctica es posible (Ames y Atkins, 2020).

Otra técnica que ha sido utilizada en caninos pequeños es la canulación de la aurícula derecha realizada vía toracotomía. El objetivo de la técnica quirúrgica es recuperar tantos nematodos como sea posible (Bowman, 2014). La mortalidad intraoperatoria con esta técnica es baja (McCall et al., 2008). El tromboembolismo pulmonar grave y la insuficiencia renal o hepática se asocia con una mala evolución (Bowman, 2014). Luego

de varias semanas post cirugía, se recomienda el uso de adulticidas para eliminar todo nematode restante, en particular si se siguen visualizando ecocardiográficamente (American Heartworm Society, 2014).

El tratamiento para el caso de los nematodes en localizaciones ectópicas requiere extirpación quirúrgica, terapia adulticida y/o tratamiento sintomático (Ettinger et al., 2017).



FIGURA 15: Síndrome caval. Imágenes de ecocardiografía (American Heartworm society, 2014)



FIGURA 16: Extracción quirúrgica de nematodes (American Heartworm society, 2014)

3.11.8 Reacciones adversas al tratamiento

3.11.8.1 Con el uso de la melarsolamida:

La melarsolamida, utilizada en un protocolo de 3 dosis, recomendado por la American Heartworm Society (American Heartworm Society, 2014), es un tratamiento seguro y eficaz. En aproximadamente un tercio de los casos, ocurre una reacción en el sitio de inyección intramuscular, reaccionan con dolor o hinchazón. Los efectos secundarios son poco frecuentes, pero pueden incluir tos, arcadas, vómitos e hipersalivación (Ames y Atkins, 2020). La terapia para estos signos es sintomática. En el raro caso de padecer

dificultad respiratoria severa, hipotensión, dificultad gastrointestinal y/o disfunción de órganos diana, se puede administrar epinefrina a 0,01 mg/kg de una solución 1:1000 (1 mg/ml), intramuscular (dosis máxima de 0,3 mg en pacientes < 40 kg y 0,5 mg en pacientes > 40 kg) y repetir cada 5 a 15 minutos, según sea necesario. En caso extremo, para el paciente en estado de shock, se puede usar una infusión de epinefrina a velocidad constante (0.05 µg/kg/min) y titularla según el efecto (Nelson y Couto, 2010).

La melarsomina causa menor toxicidad sistémica que la tiacetarsamida, sin embargo, tiene un bajo margen de seguridad. La sobredosis puede causar colapso, salivación intensa, vómitos, dificultad respiratoria y edema debido a la inflamación pulmonar, estupor, y muerte. Su toxicidad puede revertirse mediante el empleo del BAL (British Anti-Lewisite o dimercaprol) a dosis de 3 mg/kg, administrado intramuscularmente (Nelson y Couto, 2010).

Los efectos adversos posteriores a la administración de melarsomina incluyen, ataxia o claudicación de las extremidades posteriores (lo cual puede ser por dolor sobre el lugar en el cual se administró el inyectable y no debido a una lesión neurológica), abscesos estériles o sépticos sobre la zona de la inyección, anomalías hematológicas como coagulación intravascular diseminada, anemia o leucocitosis (de presentación rara) (Ames y Atkins, 2020).

El tromboembolismo pulmonar es una consecuencia inevitable del éxito de la terapia adulticida. El tromboembolismo leve puede ser clínicamente inaparente, pero en casos severos puede evidenciarse una dificultad respiratoria que puede llevar a la muerte del paciente (McCall et al., 2008). El riesgo de tromboembolismo pulmonar aumenta en pacientes con signos clínicos y signos radiográficos de patología vascular pulmonar grave, sobre todo en aquellos con una ICC derecha o una alta carga de dirofilarias (Nelson y Couto, 2010). Este trastorno es producto de la muerte de las dirofilarias, que conducen a una trombosis y obstrucción de las arterias pulmonares. Se exacerba por la agregación plaquetaria, proliferación de miointima, hipertrofia vellosa, arteritis granulomatosa, edema perivascular y hemorragia. La obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar y el aumento de la resistencia vascular generan más tensión en el ventrículo derecho, y aumentan la demanda de oxígeno. Esto provocaría un bajo gasto cardíaco, hipotensión e isquemia de miocardio. El marcado desequilibrio ventilación-perfusión puede ser secundario a una hipoperfusión pulmonar, a una vasoconstricción hipóxica y broncoconstricción, a una inflamación pulmonar y acumulación de fluidos (Nelson y Couto, 2010). Los signos clínicos generalmente se ven dentro de los 7 a 10 días posteriores al tratamiento, pero pueden ocurrir hasta 4 semanas después (Moorhead, 2021). Los más comunes son depresión, fiebre, taquicardia, taquipnea o disnea, tos, y crepitaciones pulmonares. Las crepitaciones son producto de la inflamación pulmonar, intersticial, alveolar y la acumulación de fluidos. También pueden ocurrir hemoptisis, ICC de lado derecho, colapso o incluso la muerte (Nelson y Couto, 2010). Es muy importante la restricción estricta del ejercicio durante al menos 6 a 8 semanas después del tratamiento adulticida para la prevención del tromboembolismo pulmonar. El uso de doxiciclina, recomendado por la American Heartworm Society (American Heartworm

Society, 2014) como pre adulticida forma parte del protocolo de prevención y reducción de la gravedad del tromboembolismo pulmonar y la neumonitis (Ames y Atkins, 2020). El manejo médico del tromboembolismo pulmonar es sintomático. Está indicado el confinamiento estricto en jaula y corticoides (prednisona, 1 a 2 mg/kg/día vía oral inicialmente, luego disminuirla) para reducir la inflamación pulmonar, además de la oxigenoterapia para reducir la vasoconstricción pulmonar hipóxica mediada (Nelson y Couto, 2010). Otras estrategias terapéuticas podrían incluir supresores de la tos, antibióticos y vasodilatadores (amlodipino, sildenafil, hidralazina, diltiazem), los cuales son discutidos ya que la hipotensión es un efecto secundario potencial. El uso de heparina y ácido acetilsalicílico también es discutido (Ettinger et al., 2017). En los casos más severos algunos recomiendan la fluidoterapia para maximizar la perfusión tisular y combatir la deshidratación, oxigenoterapia y corticoides. La mejoría clínica puede ser rápida, luego de varios días de tratamiento (Ettinger et al., 2017). Los cambios endoteliales en los que sobreviven se resuelven en 4 a 6 semanas. La hipertensión pulmonar y la arteriopatía, junto con los cambios radiográficos, disminuyen en el correr de los meses. Finalmente, la presión arterial pulmonar y el contorno de las arterias pulmonares proximales pueden normalizarse o mantener algo de fibrosis (Nelson y Couto, 2010).

3.11.8.2 Con el uso de microfilaricidas:

El tratamiento pre adulticida con lactonas macrocíclicas se debe usar con precaución en pacientes con microfilaremia alta, ya que pueden provocar una rápida disminución de microfilarias. En estos casos se puede considerar el uso de glucocorticosteroides y antiinflamatorios no esteroideos previo al tratamiento para minimizar posibles reacciones adversas (Bowman y Atkins, 2009). En raras ocasiones, desarrollan una reacción de hipersensibilidad aguda que se presenta pocas horas después de la administración de la lactona macrocíclica. Presentan taquipnea, salivación, vómitos y/o depresión (Bowman et al., 2011). Este cuadro generalmente cede con glucocorticoides vía intravenosa. Todos los casos deben ser observados durante 8 a 12 horas posteriores a la administración del microfilaricida (Nelson y Couto, 2010). La American Heartworm society recomienda semi-cuantificar las microfilarias en todos los caninos que presentan Test de antígeno positivo (Ames y Atkins, 2020).

3.11.9 Confirmación de la terapia adulticida

Deberá realizarse una prueba de antígenos a los 6 meses del último inyectable adulticida, y no se considerará que el canino está limpio hasta haberse obtenido dos pruebas consecutivas de NAD (sin antígenos detectados), realizadas con 6 meses de diferencia entre una y otra. Si sigue siendo antígeno positivo luego de un año, se repetirá la terapia con Doxiciclina. La recurrencia de microfilaremia 6 meses después, puede deberse a, una eliminación incompleta de los nematodos adultos, a la maduración de nematodos inmaduros si no se administró un fármaco preventivo durante la terapia adulticida o a una nueva infección a causa de una interrupción de la

quimioprofilaxis. La prueba de antígenos de dirofilaria es el método más fiable de confirmación de la eficacia de una terapia adulticida (American Heartworm Society, 2014). La decisión de repetir el tratamiento debe guiarse por el estado del paciente, interpretación de las expectativas y la edad (Nelson y Couto, 2010).

3.12 PRONÓSTICO

Se considera que todo animal cursando la enfermedad de forma asintomática, mantiene un pronóstico generalmente bueno. Aquellos casos de infecciones con cuadros severos, si bien poseen un pronóstico reservado, un gran porcentaje pueden ser tratados de forma efectiva. Es importante la clasificación de los pacientes previo al inicio del tratamiento adulticida basándose en los hallazgos clínicos y diagnósticos (Ettinger et al., 2017). También se debe evaluar la gravedad del mismo, así como la posibilidad de tromboembolismo post tratamiento adulticida. El tratamiento generalmente es considerado como problemático, y se utilizan varios enfoques para el mismo, inclusive la opción de no realizarlo (McCall et al., 2008).

Di Sacco y Vezzoni (1992) elaboraron una clasificación en base a la signología clínica a modo de agrupar los pacientes y considerar su pronóstico y respuesta al tratamiento. Dentro de la clase 1 se encuentran aquellos con anamnesis y exploración física normal, sin hallazgos dentro de la paraclínica, con ecocardiografía y radiografía normales. Estos pacientes se consideran dentro del grupo del cual podemos esperar una mejoría completa y una respuesta al tratamiento buena, con un pronóstico favorable. La clase 2 agrupa a aquellos animales con intolerancia al ejercicio leve, tos, y un aumento moderado del ventrículo derecho y un pequeño crecimiento de la arteria pulmonar evidentes en la radiografía. Estos pueden considerarse con un pronóstico reservado. La clase 3, integra a los pacientes con una intolerancia marcada al ejercicio, disnea, tos persistente, soplo cardiaco, caquexia y anorexia. La radiografía refleja un aumento de las arterias pulmonares y del ventrículo derecho. Mediante ecocardiografía se observa la presencia de filarias en ventrículo derecho y las arterias pulmonares. A los de este grupo se los asocia con un pronóstico grave. Dentro de la clase 4 la integran todos los animales que presentan un pronóstico desfavorable. Mantienen signos de letargo, disnea y cianosis, ascitis y posible shock. Se observa hemoglobinuria y hemoglobinemia, y al estudio radiográfico se le suma un marcado aumento de la vena cava caudal junto con un aumento de las arterias pulmonares y ventrículo derecho. En la ecocardiografía se observan filarias dentro de las arterias pulmonares, cava caudal y craneal y el ventrículo derecho (Di Sacco y Vezzoni, 1992).

Todos aquellos animales con parasitosis crónicas, sobre los cuales se obtuvo éxito en la terapia adulticida, van a recibir terapia para controlar las posibles secuelas de la enfermedad. El pronóstico más grave es para aquellos animales con síndrome de vena cava, coagulación intravascular diseminada, embolismos pulmonares múltiples, falla cardiaca, granulomatosis eosinofílica y enfermedad arterial pulmonar severa. Las lesiones intimaes tienen resolución rápida post tratamiento adulticida, pero se produce de forma parcial, y dependen de la severidad de las mismas. Las lesiones observadas en angiografías luego de 3 a 4 semanas comienzan a resolverse. La hipertensión

pulmonar una vez iniciado el tratamiento adulticida, tiene una mejoría notoria a partir de los primeros meses, y puede desaparecer por completo a los 6 meses. La arteria pulmonar puede mostrar signos de recuperación estructural tan rápido como a un mes post tratamiento, y se puede esperar una mejora marcada de todo el sistema arterial pulmonar luego del año. A nivel del parénquima pulmonar se debe esperar un empeoramiento de los signos durante los primeros 6 meses post tratamiento, pero los mismos no deberían de persistir, y tendrían que disminuir con una resolución marcada en los siguientes 2 a 3 meses, de continuar, podemos sospechar de que se trate de una parasitosis en curso. La terapia con el uso de corticoides puede considerarse para aliviar estos signos. La sintomatología de falla cardiaca también es reversible luego de una terapia adulticida exitosa, junto con un correcto tratamiento sintomático y reposo. Las lesiones en glomérulos renales, tienen resolución dentro de los primeros meses post tratamiento, siendo de rara presentación aquellas lesiones que son irreversibles (Rawlings, Keith y Schaub, 1981).

3.13 PROFILAXIS

3.13.1 Quimioprofilaxis

La infección por *D. immitis* se puede prevenir a pesar de la alta susceptibilidad del canino. La quimioprofilaxis cuando es aplicada de forma apropiada, es sin dudas el método más efectivo de prevención en áreas de presentación endémica. Es posible que un animal se infecte a causa de la omisión o el retraso de la administración de una sola dosis preventiva. Estas áreas son las que suelen tener temperaturas cálidas durante casi todo el año, abundancia de aguas estancadas y de poblaciones de mosquitos. La quimioprofilaxis debe iniciarse un mes antes del período de transmisión y finalizar un mes después del mismo, sin embargo, en zonas endémicas, o en regiones donde el clima permite la transmisión durante todo el año, se recomienda la administración de quimio profilácticos durante todo el año. Los cachorros deberán iniciarla lo antes posible, entre las 6 a 8 semanas de edad. Antes de iniciar un régimen preventivo en caninos de mayor edad sin antecedentes médicos, deben de llevarse a cabo pruebas de antígenos y microfilarias. También están indicadas al principio y al final de cada temporada de transmisión en aquellos animales que reciban quimioprofilaxis programada, y en aquellos que reciban quimioprofilaxis continua se recomienda que sean evaluados una vez al año (American Heartworm Society, 2014). Se realiza para excluir la posibilidad de infección por un mal cumplimiento del tutor durante la temporada anterior, y verificar que no hubo infección preexistente, o detectar fallas en el producto (McCall et al., 2008). Tanto la American Heartworm Society como el Companion Animal Parasite Council avalan la prevención durante todo el año independientemente de la ubicación geográfica. Esta postura sigue siendo controvertida, ya que se sabe que *D. immitis* no se transmite durante todo el año en todas las regiones (Ettinger et al., 2017).

El tratamiento a elección es a base de la administración mensual de forma oral o tópica de una lactona macrocíclica, o la inyección cada 6 meses de una formulación de

liberación lenta de la moxidectina. Las lactonas macrocíclicas existentes actualmente en el mercado son, ivermectina, milbemicina, moxidectina y selamectina. Son altamente eficaces y se encuentran entre los medicamentos más seguros empleados en medicina veterinaria (American Heartworm Society, 2014), incluso en collies que son razas más sensibles (Bowman, 2014). Únicamente la formulación tópica de imidacloprid-moxidectina es aprobada por la FDA-CVM para este uso, y se cree que esteriliza a los nematodos hembra (Ettinger et al., 2017). Las lactonas macrocíclicas no impiden la inoculación de las larvas, pero sí impiden el desarrollo larvario y matan larvas de tercer y cuarto estadio dentro de semanas o meses de infección, por lo cual proveen una ventana terapéutica de larga eficacia y profilaxis en momentos en los cuales existe un lapso en la administración del tratamiento preventivo por parte del propietario. Esta protección, que en algunos casos en los que inclusive existe meses de lapso entre dosis, se denomina "reach back effect". Toda la medicación usada como profilaxis, tiene acción microfilaricida cuando son usadas de forma continua por un periodo de tiempo predeterminado. Si bien las lactonas macrocíclicas también tienen acción adulticida luego de su administración por periodos prolongados, no son recomendados para terapia adulticida (Rawlings, 2002).

Estudios sobre el cumplimiento del tratamiento por parte de los tutores de pacientes transitando la enfermedad, hallaron que sólo un tercio de ellos cumplen con la terapia preventiva, por lo cual el plan de dosificación debe ser acorde, pensado de forma que se logre cubrir la mayor parte de la población de riesgo (Cummings, Vickers y Marbaugh, 1996).

Ivermectina:

De administración oral, de forma mensual, a una dosis de 6 a 12 µg/kg, es efectiva contra estadios larvarios 3 y 4 durante los primeros 2 meses post infección. Tiene un efecto "reach back" de 2 hasta 4 meses cuando se administra de forma continua por 12 meses posterior al lapso del protocolo profiláctico. Su uso microfilaricida puede ser acelerado, reduciendo el intervalo de administración a cada 2 semanas manteniendo la misma dosificación. O al utilizar una única toma de 50 µg/kg (McCall, Roberts y Suakornje, 2003). Razas collie, perros pastores de Shetland y otras razas de pastoreo con mutación genética ABCB1, (también conocido como resistencia a múltiples fármacos 1 [MDR1] y glicoproteína P 1 [PGP1]) son susceptibles al uso de ivermectina y otras lactonas macrocíclicas, se han descrito casos con signos neurológicos post administración de altas dosis por fuera de lo indicado por el prospecto, mayormente en casos de administración con formulación concentrada preparada para animales de producción. Cuando se usa de forma apropiada, la ivermectina es muy efectiva para prevenir la dirofilariosis (Mealey, 2008).

Milbemicina oxima:

De administración oral, de forma mensual, a una dosis de 0,5 a 0,99 mg/kg, es efectiva contra estadios larvarios 3 y 4 durante las primeras 6 semanas post infección. Tiene un

efecto “reach back” luego de un lapso en el plan terapéutico de 3 meses de 97% de efectividad, y luego de un lapso de 4 meses de 41%. A dosis preventiva es de uso seguro en razas collie y perros con mutación genética ABCB1 (McCall, McTier, Ryan, Gross y Soll, 1996). Existen riesgos de reacciones adversas con shock en algunos pacientes luego de recibir el tratamiento, por lo que se recomienda conocer el estado de microfilarias circulantes y mantener en observación al paciente luego de la administración (Blagburn, Hendrix, Linsay, Vaughan y Hepler, 1992).

Moxidectina:

Se administra en forma tópica al 2,5% junto con imidacloprid al 10% como antiparasitario de amplio espectro, es una formulación segura y muy efectiva como profiláctico con gran efecto “reach back” cuando es aplicado de forma mensual a una dosis de 2,5 – 6,8 mg/kg. La misma puede ser aplicada de forma segura en cachorros de más de 7 semanas. Es segura en collies y otras razas con la mutación ABCB1 (Arther, Bowman, Slone y Travis, 2005).

También existe una formulación parenteral de espectro más estrecho liposomal, la cual es administrada de forma subcutánea y evita los lapsos en administración por parte de los tutores. La misma brinda protección por 6 meses y es 97% efectiva luego de lapsos de hasta 4 meses en la administración de tratamiento profiláctico. La moxidectina es de uso seguro en raza collie y otras con la mutación genética ABCB1, pero no puede ser administrada en perros menores a 6 meses (Lok et al., 2001).

Selamectina:

Aplicada de forma tópica a una dosis de 6 a 12 mg/kg, una vez al mes, este macrólido semisintético es efectivo en la prevención de la infección por *D. immitis*. Tiene un 99% de efectividad cuando es administrado de forma continua por 12 meses, con un efecto “reach back” de 2 meses. Causa un descenso gradual en la cantidad de microfilarias circulantes y puede ser administrada en cachorros a partir de 6 semanas de vida (Thomas, 1999).

3.13.2 Control

Se demostró en un estudio de laboratorio que repeler y matar mosquitos evitaba la transmisión de *D. immitis*. Esta acción constituye un componente importante en el control de la enfermedad. El uso de una estrategia de doble defensa, utilizando en conjunto un producto con permetrina y de lactonas macrocíclicas fue más eficaz que la monoterapia con lactonas. Esta estrategia de prevención integrada ahora también se incluye en las Pautas de la American Heartworm Society (American Heartworm Society, 2014; Otranto et al., 2021).

3.13.3 Resistencia a Lactonas Macroclícas

Existen algunas causas relacionadas al fracaso del tratamiento preventivo de *D. immitis* con lactonas macroclícas, como la dosificación insuficiente, la dosificación a intervalos irregulares y/o a poblaciones de nematodos resistentes a los medicamentos. La falta de cumplimiento en el tratamiento por parte de los tutores refiere al mayor número de fracasos, según una revisión de registros médicos de 2004 a 2011. En la última década, los estudios han demostrado que las poblaciones de *D. immitis* están presentando resistencia a este fármaco. Se identificaron y caracterizaron varios aislamientos de *D. immitis* resistentes, y la American Heartworm Society ha aceptado la aparición de resistencia a los medicamentos en la dirofilariosis. La caracterización científica de esos aislamientos surgió de un perro infectado, originario de Nueva Orleans y trasladado a Canadá después del huracán Katrina. Las microfilarias en ese canino no pudieron eliminarse con tratamientos repetidos de ivermectina y milbemicina oxima, lo que indica que esos parásitos mostraron resistencia a dosis eficaces de lactonas macroclícas. Actualmente, los investigadores debaten si la posible pérdida de eficacia de las lactonas macroclícas se debe al desarrollo de resistencias o al uso inadecuado del fármaco durante el tratamiento. Sin embargo, las lactonas macroclícas siguen siendo de gran valor en la profilaxis por *D. immitis*, ya que la resistencia parece estar presente en determinadas áreas endémicas como en las del río Mississippi (Noack et al., 2021). Algunos expertos creen que el uso de las lactonas macroclícas como adulticida de muerte lenta ha generado esta resistencia (Ettinger et al., 2017).

3.14 MUTACIÓN MDR1:

La glicoproteína P MDR1 pertenece a una familia de transportadores de casetes de unión a ATP unidos a la membrana (transportadores ABC) y actúa como una bomba de salida de fármacos a través de la barrera hematoencefálica. MDR1 juega un papel importante en la eliminación de muchos fármacos del sistema nervioso central de los mamíferos, incluidos los humanos (Mealey et al., 2008). Se estima que un 75% de los perros de raza collie, 50% de los perros de raza pastor australiano, >5% dentro de la raza border collie y en un 1% a 2% en otras razas, tienen la posibilidad de poseer una mutación por delección de cuatro pares de bases dentro del gen ABCB1, la cual resulta en un cambio de marco en el gen transportador resistente a múltiples fármacos (Mealey et al., 2001). Esta delección causa una mutación por desplazamiento del marco de lectura, que resulta en el desarrollo de un codón de terminación prematuro produciendo proteínas de transporte no funcionales. Aquellos animales con homocigosis para la mutación del gen ABCB1, pueden sufrir efectos adversos neurológicos inclusive luego de una sola dosis de administración con ivermectina, pero la sensibilidad ya se encuentra aumentada en aquellos perros que poseen el gen en heterocigosis. La variabilidad dentro de la expresión del gen ABCB1 puede también llegar a influir dentro de las características farmacocinéticas de otras drogas como la dexametasona, fluoroquinolonas y agonistas beta adrenérgicos. Si bien todos los productos en plaza

utilizados para combatir *D.immitis*, se encuentran con una posología que toma en cuenta esta sensibilidad y por lo tanto son de uso seguro, se recomienda previo al tratamiento con lactonas macrocíclicas realizarles la prueba genética para descartar la posibilidad de que el paciente presente esta mutación (Martinez et al., 2008).

4. OBJETIVOS:

4.1 Objetivos generales:

Detección y descripción de un caso clínico de dirofilariosis importada de la provincia de Buenos Aires, Argentina.

4.2 Objetivos específicos:

Revisar la bibliografía existente de la dirofilariosis canina.

Mencionar distribución geográfica, ciclo biológico, transmisión, sintomatología, diagnóstico y tratamiento de *D. immitis*.

Describir un caso clínico de *D. immitis* en un paciente canino, diagnóstico, evolución y tratamiento.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Descripción del caso clínico

El 14 de diciembre de 2021, se presentó a consulta en la clínica veterinaria La Pastora de Punta del Este, Maldonado, un canino macho, entero, de raza Border Collie de 10 años de edad. El motivo de consulta fue decaimiento, disminución de apetito y tos esporádica. Dentro de la anamnesis sanitaria se documentó, vacunaciones al día, desparasitación interna, y externa con spot on de permetrina, cipermetrina, imidacloprid y butóxido de piperonilo (Perfos max® 20-40 kg, Kualcos, Buenos Aires, Argentina) 3 ml en dorso lomo, realizada hace 2 meses. Además, el test serológico para la detección de anticuerpos contra *Leishmania infantum* de previo ingreso al país fue negativo, también realizado hace 2 meses. El paciente, desde su nacimiento hasta 3 meses antes de comenzar con los signos clínicos, residía en Pacheco, Nordelta (Provincia de Buenos Aires, Argentina). Luego viaja a Palermo (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina) y radica allí por un mes. Posteriormente, viaja a Uruguay y se instala en La Juanita, Maldonado. En La Juanita, vive en una casa con jardín, con dos gatos, no sale al exterior del predio de su hogar y se alimenta con ración comercial. Como antecedentes previos sabemos que se le realizó la orquiectomía de muy joven, y fue operado de obstrucción por cuerpo extraño hace 7 años con una evolución favorable. La propietaria manifiesta que se viene presentando hace aproximadamente 2 semanas con hiporexia, decaimiento y dificultad para incorporarse, donde la manifestación de los signos clínicos fue aumentando con el correr de los días. El consumo de agua es normal, la defecación y micción es con frecuencia y color normal.

En el examen clínico presentó una condición corporal buena, con un peso de 22 kg. A la inspección general se evidenció una preferencia por actitud en decúbito esternal, sensorio deprimido, facies de angustia. Al examen objetivo general se constató temperatura de 39.2°C, frecuencia cardíaca de 130 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 28 respiraciones por minuto, una PAS de 120 mmHg, PAD de 73 mmHg, una PAM de 91 mmHg (medida en la vena cefálica) y una saturación de oxígeno de 100%, linfadenomegalia submandibular, mucosas oculares y oral pálidas, tiempo de llenado capilar de 3 segundos y pliegue cutáneo sin alteraciones. A la auscultación pulmonar y cardíaca no se encontró ninguna alteración. Manifestó dolor abdominal y a la palpación osteoarticular dolor generalizado, con miembros sensiblemente calientes al tacto.



FIGURA 17: Fotografía del paciente



FIGURA 18: Mucosa oral. Disminución de color normal



FIGURA 19: Mucosa ocular. Disminución de color normal



FIGURA 20. Monitor. Monitoreo de presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno

En primera instancia se indicaron diferentes exámenes colaterales para la valoración del estado general del paciente, se realizó hemograma, perfil renal y hepático sanguíneo además de análisis físico químico de orina. Se indicó la realización de Test de *Ehrlichia canis*, *Anaplasma* y *Brucelosis*, debido a la sospecha de hemoparásitos, la visualización de una gota sanguínea al microscopio, un frotis sanguíneo y citológico. El hemograma reflejó una anemia normocítica normocrómica, con un recuento de glóbulos rojos de 3.79 millones de eritrocitos (VR: 5.5 - 8.5 millones /mm³), una hemoglobina de 10.1 g/dl (VR: 12 - 18 g/dl), un hematocrito de 25.53 % (VR: 37% - 55%), un VCM de 67.4 fl (VR: 60 - 77 fl), una HCM de 26.7 pg (VR: 19 - 24.5pg), y una CHCM de 39.7 g/dl (VR: 31 - 34 g/dl); una trombocitosis de 1.082 millones g/l (VR: 200 - 500 mil g/dl); una leucocitosis de 21.52 mil g/dl (VR: 6 - 17 mil g/dl) con monocitosis y neutrofilia. El perfil hepático arrojó una leve elevación de la GPT (transaminasa glutámico pirúvica) 68 u/l (VR: 10.0 - 45.00 u/l) y una elevación de la FAS (fosfatasa alcalina) de 1170 u/l (VR: hasta 200 u/l). El perfil renal evidencia una azotemia, con una uremia de 188 mg/dl (VR: 10 - 50 mg/dl) y una creatinemia de 1.6 mg/dl (VR: 0.5 - 1.5 mg/dl). Mientras el análisis de orina reflejó una densidad de 1010, una leve proteinuria y sangre. Por otro lado, tanto el Test de *Ehrlichia canis*, *Anaplasma* y *Brucelosis* reflejaron resultados negativos. Se procedió a la visualización de una gota sanguínea periférica en el microscopio y en el mismo se logran constatar en el lente 4X, agrupaciones de parásitos pequeños con movimiento constante no progresivo. Se realizó el frotis sanguíneo sin tinción y otro con tinción triple 15, donde se lograron visualizar los parásitos a mayores aumentos, por lo que por sus características morfológicas estábamos frente a la sospecha de microfilarias de *D. immitis*.

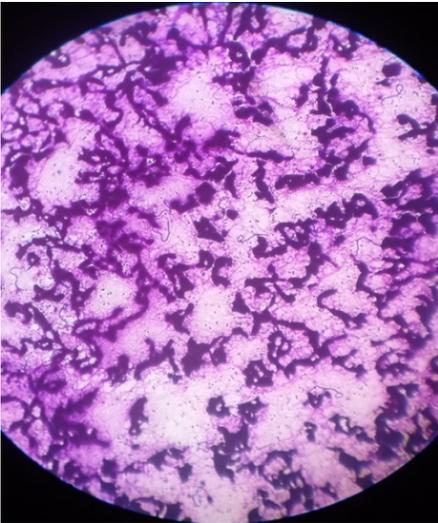


FIGURA 21: Frotis sanguíneo teñido con tinción triple 15 a 10 aumentos. Visualización de microfilaria de *D. immitis*

FIGURA 22: Frotis sanguíneo teñido con tinción triple 15 a 40 aumentos. Visualización de microfilaria de *D. immitis*

FIGURA 23: Frotis sanguíneo teñido con tinción triple 15 a 100 aumentos. Visualización de microfilaria de *D. immitis*

El paciente recibió tratamiento sintomático. Se prescribió dipirona (Novemina 500mg, Lazar, Montevideo, Uruguay) 20 mg/kg BID por 5 días, Doxiciclina (Doxiciclina 100mg, kualcos, Jose Leon Suarez, Argentina) 5 mg/kg BID por 4 semanas y suplemento vitamínico mineral (Glicopan, Vetnil, San Pablo, Brasil) 0.5 ml/kg BID hasta terminar. Además, se indicó colocar collar anti pulgas, garrapatas y mosquitos con Deltametrina 4% (Scalibor, MSD Animal Health, Salamanca, España).

Nos contactamos con la Dra. Ana Menoni, docente de Facultad de Veterinaria de la UdelaR de Salto, la cual realizaba su tesis de maestría en *D. immitis*. Nos solicitó sangre periférica en tubos con EDTA para la realización de test diagnósticos específicos para *D. immitis*.

5.2 Diagnóstico

Para el diagnóstico de *D. immitis* se realizaron diferentes técnicas:

Test de Knott, en donde los análisis morfométricos de microfilarias de sangre canina aisladas mediante la prueba permiten el diagnóstico específico de especie de *Dirofilaria immitis* y *D. repens* y el diagnóstico específico de género de *Acanthocheilonema* (Knight 1987). Una vez realizado el test de Knott se detectó la presencia de las microfilarias de *D. immitis*. Como estudio serológico específico de adultos de *D. immitis* se utilizó el test de inmunocromatografía *Fastest® DIRO Ag.* (MEGACOR diagnostik, Hörbranz, Austria). Por último, en el Laboratorio de Vectores y Enfermedades Transmitidas, CENUR Salto, UdelaR por parte de la Dra. Teresa Armúa se realizó la extracción de ADN de *D. immitis* mediante un kit comercial y la amplificación por la técnica de PCR antes descrita (Vezzani et al., 2011). Los amplicones obtenidos fueron purificados y enviados a

secuenciar en la empresa Macrogen de Corea del Sur. La identidad de la secuencia obtenida se verificó con la herramienta BLAST.

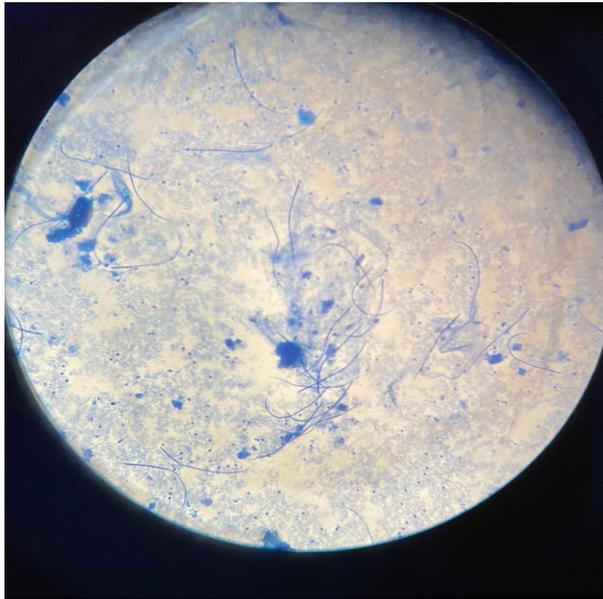


FIGURA 24: Test de Knott a 10 aumentos.
Visualización de microfilarias de *D. immitis*



FIGURA 25: Test de Knott a 40 aumentos.
Visualización de microfilarias de cuerpo extendido,
con un extremo cefálico ahusado y un extremo
caudal recto, compatibles con *D. immitis*

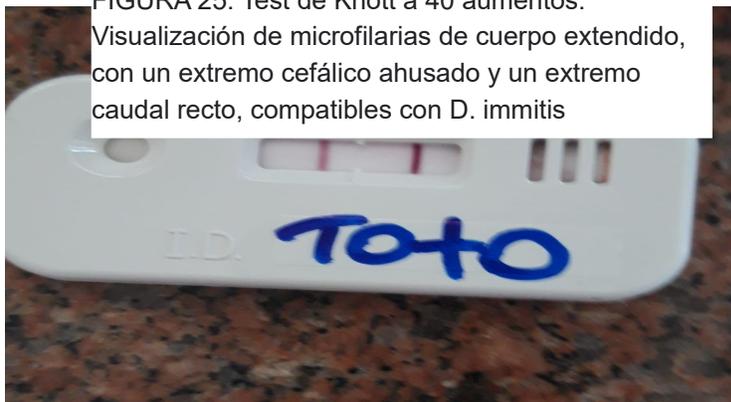


FIGURA 26: Test de inmunocromatografía. Fastest® DIRO Ag. (MEGACOR diagnostik, Hörbranz, Austria). Resultado positivo

El caso fue consultado en el Hospital Veterinario de la UdelaR, Montevideo, Uruguay. El día 21 de diciembre de 2021, el canino se presentó a control con el número de ficha 1132-21. Se le adicionaron diferentes exámenes colaterales, hemograma, perfil hepático y renal sanguíneo, ionograma, electrocardiograma, ecocardiograma y radiografía de tórax. El hemograma siguió reflejando una anemia, con un recuento de glóbulos rojos de 4.09 millones /mm³ (VR: 5.5-8.5 millones/mm³, una hemoglobina de 10.8 g/dl % (VR: 12.0-18.0 g/dl %) y un hematocrito de 29.4 % (VR: 37-55 %), un VCM de 71.9 fl (VR: 60 - 77 fl), una HCM de 26.4 pg (VR: 19 – 24.5pg), y una CHCM de 36.7 g/dl (VR: 33 - 36 g/dl) y una trombocitosis de 1.248 millones u/l (VR: 200-900 mil u/l), los niveles de leucocitos normalizaron, 10.6 mil u/l (VR: 6 - 17 mil u/l). El perfil hepático reflejó una FAS (fosfatasa alcalina) aún muy alta de 1145 u/l (VR: 17-111 u/l) y una leve elevación de la GPT (transaminasa glutámico pirúvica), de 111 u/l (VR: 20.0 – 98.0 u/l). En perfil renal aún nos arrojó una uremia de 162.30 mg/dl (VR: 21.42-64.28 mg/dl) y una creatinemia normal, mientras que los valores de sodio, potasio y cloro reflejaron resultados normales. En la radiografía de tórax se observa a nivel de campos pulmonares, patrón bronco intersticial leve a moderado, relacionable a fibrosis por edad/broncopatía. Silueta cardíaca redondeada, aumentada de tamaño, principalmente en borde craneal en incidencia latero lateral, observándose el signo de “D” invertida en incidencia ventrodorsal; imágenes sugerentes de cardiomegalia a predominio derecho. El electrocardiograma reflejó un ritmo sinusal y no arroja alteraciones. El ecocardiograma presentó parámetros ecocardiográficos dentro del rango de referencia para el peso del animal, no se observa reflujo valvular, agrandamiento izquierdo ni movimiento paradójal del septum.

Debido a la inexperiencia en el país sobre el tema, se procedió a la derivación del caso a la Dra. Gabriela Pérez Tort, especialista en parasitología y enfermedades transmitidas por vectores de Buenos Aires, Argentina.



FIGURA 27: Radiografía ventrodorsal de tórax. Cardiomegalia global moderada, observándose "D" invertida

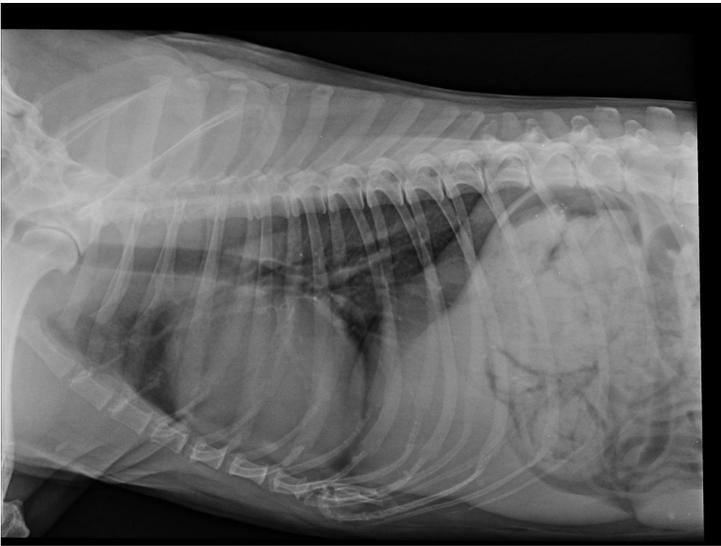


FIGURA 28: Radiografía lateral de tórax. Cardiomegalia global moderada, proyección de campos pulmonares con patrón bronco intersticial leve a moderado

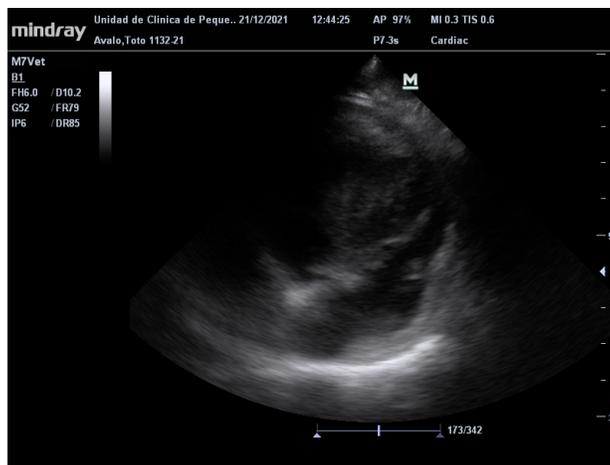
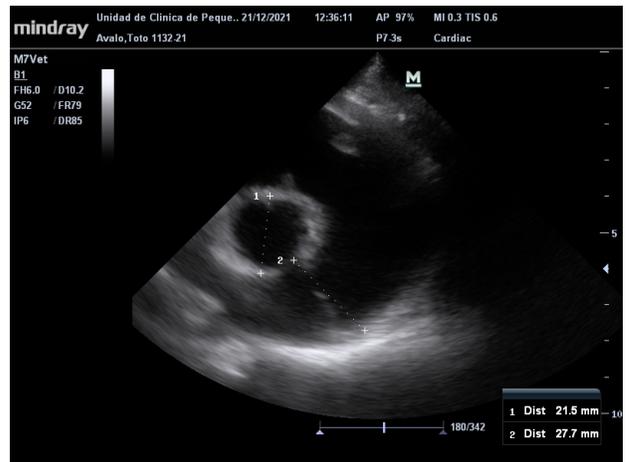
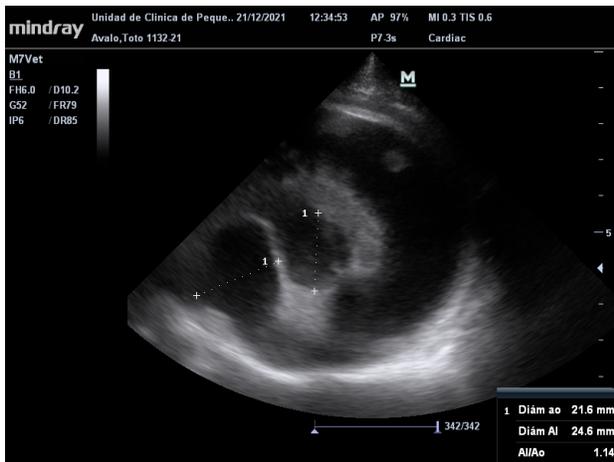
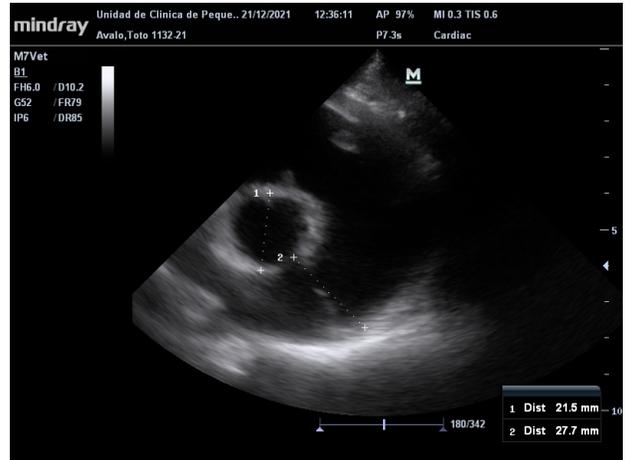


FIGURA 29: Ecocardiograma. Visualización de las cámaras y válvulas cardíacas

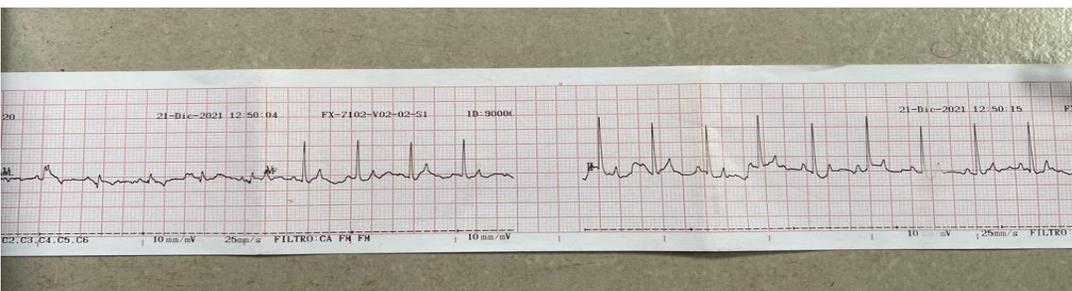
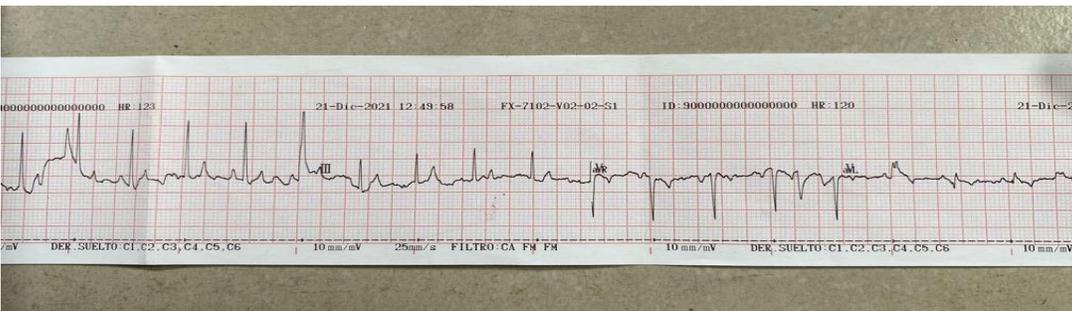
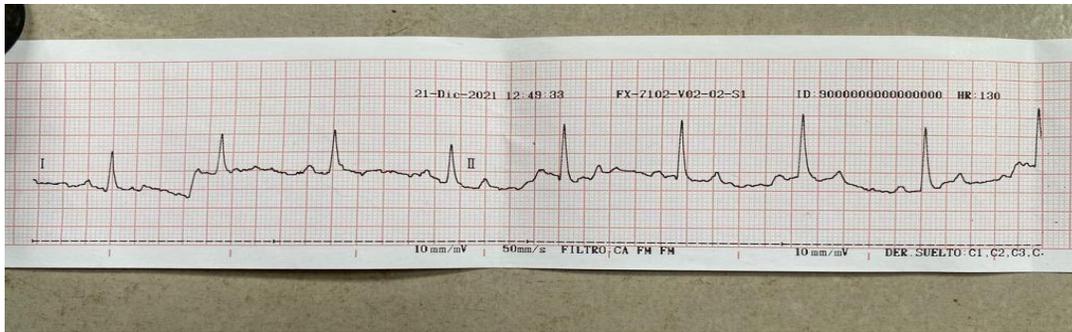


FIGURA 30: Electrocardiograma

5.3 Tratamiento

El día 28/12 el paciente se presentó en el Hospital Veterinario de Virreyes, Buenos Aires, Argentina, a cargo de la Dra. Gabriela Pérez Tort. Se ajustó dosis de Doxiciclina (Doxilina 150, Mayors, Buenos Aires, Argentina), continuando con 10 mg/kg por día. Por su anemia se le administró inyectable de hierro y complejo vitamínico b1, b6, b12 (Bagó b1 b6 b12 5000, Buenos Aires, Argentina) ½ comprimido SID. Se realizó cultivo de orina y copro parasitológico, ambos dieron negativos. Además, se indica suspender la dipirona.

El 3/01 se consultó con un cardiólogo, se le realizó un electrocardiograma, un ecocardiograma y se midió la presión arterial. Los estudios realizados evidenciaron un cuadro compatible con sobrecarga de volumen del VI y signos de hipertensión pulmonar leve, por lo que se indicó Sildenafil (Cardionafil 50 mg, Kualcos, José León Suárez, Argentina) 2 mg/kg BID y Benazepril - Espironolactona (Cardial B 10 mg, Holliday, Buenos Aires, Argentina) 1 mg/kg SID.

12/01 Se indicó una ecografía abdominal de control, en la misma se evidencia el bazo con eco estructura ligeramente heterogénea en forma difusa, sugerente de órgano reactivo, la vesícula biliar dilatada, con leve cantidad de barro biliar y la próstata con incipientes quistes. Se colocó pipeta con Imidacloprid y Moxidectina (Advocate 10-25 kg, Bayer, Leverkusen, Alemania) 2.5 ml, como tratamiento microfilaricida, la cual se indica colocar todos los meses.

25/01 Se le realizó un hemograma y un perfil renal para comenzar con el pre tratamiento. El hemograma nos refleja un recuento de glóbulos rojos de 5.49 millones /mm³ (VR: 5.5-8.0 millones/mm³, una hemoglobina de 13.3 g/dl % (VR: 12-18 g/dl %), y un hematocrito de 39 % (VR: 35-55 %), (sin valores de índices hematimétricos). El perfil renal normal, con una uremia de 20 mg/dl (VR: 15-45 mg/dl), una creatinemia de 0.74 mg/dl (VR: <1.4 mg/dl) y una fosfatemia de 5.0 mg/dl (VR: 3.0-8.0 mg/dl).

16/02 Se realizó un análisis químico, sedimento y cultivo de orina, recibiendo resultados normales.

02/03 Se suspendió el tratamiento de Doxiciclina (Doxilina 150, Mayors, Buenos Aires, Argentina) y se comenzó con Omeprazol (Nogastrol 10 mg, Mayors, Buenos Aires, Argentina) 1 mg/kg SID en ayunas y con prednisolona (Prednisolona PYO 20 mg, Instituto de Dermatología Veterinario, Buenos Aires, Argentina) 1 mg/kg SID por 15 días.

09/03 Se realizó análisis de orina que arrojó resultados normales.

14/03 Paciente se internó en la clínica con monitoreo constante y restricción de ejercicio para comenzar con el tratamiento adulticida. Se alimentó con ración de prescripción renal y salía al jardín a las 8 am, 12 am, 16 pm y 20 pm.

16/03 Recibió el protocolo analgésico con tramadol (Tramadol 50mg, John Martin, Buenos Aires, Argentina) 1.5 ml inyectable y dipirona (Dipirona 50%, Organización Veterinaria Regional SRL, San Vicente, Santa Fe, Argentina) 1 ml inyectable, a partir de las 12 horas y se repitió cada 8 horas. A las 15 horas se le suministró el diclorhidrato de melarsomina (DIROBAN®, Zoetis, Kalamazoo, Michigan, Estados Unidos) 2.5 mg/kg IM en músculos epiaxiales entre la tercera y la quinta vértebra lumbar del lado derecho. El protocolo analgésico se mantuvo hasta el 18/03.

23/03 Sus mucosas empalidecieron levemente, por lo que se le realizó un hemograma de control que arrojó una anemia, con un recuento de glóbulos rojos de 4.70 millones/mm³ (VR: 5.5-8.0 millones/mm³, una hemoglobina de 11.9 g/dl % (VR: 12-18 g/dl %) y un hematocrito de 34 % (VR: 35-55 %), (sin valores de índices hematimétricos), por lo que se le comenzó a suministrar Complejo vitamínico b1, b6, b12 (Bagó b1 b6 b12 5000, Buenos Aires, Argentina) 1/2 comprimido SID. Además, se vio una ligera linfopenia, linfocitos 780 /mm³ y una monocitosis, monocitos 520 /mm³. Se realizó un perfil renal que reflejó valores normales. Se realizó también un análisis de materia fecal seriado que arrojó la presencia de *Toxocara canis*, por lo que se trató con Fenbendazol, Praziquantel, Pirantel (Aprax razas medianas, Richmond, Buenos Aires, Argentina).

04/04 Se retiró a su domicilio con indicaciones de reposo por 15 días y de bajar paulatinamente la prednisolona (Prednisolona PYO 20 mg, Instituto de Dermatología Veterinario, Buenos Aires, Argentina) 1/4 comprimido por día hasta el 08/04.

02/05 Se comenzó nuevamente con tratamiento de prednisolona (Prednisolona PYO 20 mg, Instituto de Dermatología Veterinario, Buenos Aires, Argentina) 1 mg/kg SID por 15 días y Doxiciclina (Doxilina 150, Mayors, Buenos Aires, Argentina) 10 mg/kg por día.

18/05 Se le suministró el diclorhidrato de melarsomina (DIROBAN®, Zoetis, Kalamazoo, Michigan, Estados Unidos) 2.5 mg/kg IM en músculos epiaxiales entre la tercera y la quinta vértebra lumbar del lado derecho con previo tratamiento analgésico de tramadol (Tramadol 50mg, John Martin, Buenos Aires, Argentina) 1.5 ml inyectable y dipirona (Dipirona 50%, Organización Veterinaria Regional SRL, San Vicente, Santa Fe, Argentina) 1 ml inyectable.

19/05 Se le suministró el diclorhidrato de melarsomina (DIROBAN®, Zoetis, Kalamazoo, Michigan, Estados Unidos) 2.5 mg/kg IM en músculos epiaxiales entre la tercera y la quinta vértebra lumbar del lado izquierdo, con previo tratamiento analgésico de tramadol (Tramadol 50mg, John Martin, Buenos Aires, Argentina) 1.5 ml inyectable y dipirona (Dipirona 50%, Organización Veterinaria Regional SRL, San Vicente, Santa Fe, Argentina) 1 ml inyectable que se mantuvo por 3 días. Se mostró muy dolorido a las 6 horas de la inyección. Se comienza a disminuir la prednisolona (Prednisolona PYO 20 mg, Instituto de Dermatología Veterinario, Buenos Aires, Argentina) 1/4 comprimido por día hasta el 11/06.

26/05 Presentó poliuria muy marcada, razón por la cual se tomó muestra estéril de orina para urocultivo y antibiograma que arrojó *Enterococcus faecalis* el cual se trató con

Enrofloxacina (Enrofloxacina 150 mg, Brower, Buenos Aires, Argentina) 10 mg/kg SID hasta el 08/06. Se repitió seriado fecal que fue negativo.

03/06 Paciente se retiró a su domicilio con indicaciones de reposo por 15 días. Además, se indicó continuar con complejo vitamínico b1, b6, b12 (Bagó b1 b6 b12 5000, Buenos Aires, Argentina) ½ comprimido SID y con Sildenafil (Cardionafil 50 mg, Kualcos, José León Suárez, Argentina) 2 mg/kg BID y Benazepril - Espironolactona (Cardial B 10 mg, Holliday, Buenos Aires, Argentina) 1 mg/kg SID.

Se indicó repetir test de antígeno en los próximos 6 meses.

6. DISCUSIÓN

Este es un caso claro de ejemplo de una posible propagación de la enfermedad por perro viajero que plantea McCall et al., (2008), el paciente viajó desde Argentina, un país con presencia de la parasitosis en 11 provincias según lo publicado por (Vezzani et al., 2006; Vezzani y Eiras, 2016), a Uruguay, país sin casos reportados (Vezzani et al., 2006), pero que presenta condiciones climáticas favorables y la presencia de vectores, lo que podría provocar la propagación de la enfermedad (Vezzani y Eiras, 2016).

Identificar el momento de infección del paciente y relacionarlo con su ubicación geográfica resulta muy difícil. Una de las razones son los traslados que mantuvo y otra es la forma de presentación de la enfermedad. El ciclo de vida completo de *D. immitis* dura entre siete y nueve meses, entre los 120 a 180 días el hospedero puede desarrollar infecciones evidentes ya que aparecen microfilarias en circulación periférica (McCall et al., 2008; Ledesma y Harrington, 2011; Simón et al., 2012), sin embargo, la dirofilariasis en caninos tiene una presentación usualmente crónica, donde la mayoría no presentan sintomatología por meses o incluso años. Por lo que pudo haber mantenido una signología clínica silenciosa durante mucho tiempo y los tutores no haberlo percibido. Además, los perros que son activos presentan una enfermedad más severa y acelerada, porque presentan un mayor daño arterial (Cazaux et al., 2019), y según sus tutores, el paciente siempre fue un perro muy tranquilo.

En cuanto a los factores de riesgo para la infección de la enfermedad, el paciente en estudio coincide con la mayoría reportado por (McCall et al., 2008). Plantea que los machos, de gran porte, de pelo corto, mayores a tres años que habitan al aire libre son más susceptibles de sufrir infección por *D. immitis*. El canino en estudio únicamente no concuerda con el factor del largo del pelo.

Se presentó a consulta con los primeros signos clínicos que suelen aparecer en la dirofilariasis en caninos según (Bowman and Atkins, 2009; Simón et al., 2012; Ames y Atkins, 2020; Noack et al., 2021), que corresponden a tos leve, renuencia al ejercicio, y

disminución del apetito. Además, presentó mucosas pálidas y anemia, dos signos clínicos que Ishihara, Kitagawa, Ojima, Yagata y Suganuma (1978) los incluyen dentro de los casos clasificados de gravedad moderada. Las mucosas pálidas se asocian a una pobre perfusión periférica, y la anemia concomitante posiblemente al estrés metabólico y la hemólisis causada por un aumento en la fragilidad mecánica eritrocitaria (Ishihara, Kitagawa, Ojima, Yagata y Suganuma 1978).

La visualización de microfilarias en el frotis de sangre fresca fue un hallazgo para nosotros, ya que la dirofilariasis, no es una patología que la tengamos frecuentemente dentro de la lista de diagnósticos diferenciales en caninos, posiblemente porque era una enfermedad aún inexistente en Uruguay. Mediante este método se detectan aproximadamente un 75% de los casos positivos que sean microfilarémicos, ya que es efectiva sólo en aquellos casos en que haya más de 1.000 microfilarias por mililitro de sangre (Rodríguez García, 1990). Mediante el Test de Knott, la técnica de elección para identificación morfológica de las larvas (Nelson y Couto, 2010), se logró identificar las microfilarias de *D. immitis*. Las larvas de *A. reconditum* son muy parecidas morfológicamente, por lo que es importante diferenciarlas debido al grado de patogenicidad producido en el paciente, ya que son larvas no patógenas y su tratamiento es muy diferente. En este caso se concluye que el paciente presentaba una concentración de más de 1.000 microfilarias por mililitro de sangre. Según McCall et al., (2008) la intensidad de la microfilaremia no se correlaciona con la carga de nematodos adultos, por lo que no se puede relacionar con la gravedad de la infección. Aunque se logró la identificación de larvas de *D. immitis*, se realizó el test de Ag, ya que presenta una especificidad muy alta (98-100%) (Noack et al., 2021) y es considerada como prueba de oro para el diagnóstico de la parasitosis (Moorhead, 2021). Al arrojar un resultado positivo al test de Ag, se concluyó que el paciente presentaba al menos 1 nematode hembra, y que la infección fue al menos hace 5 meses, tiempo mínimo en que aparecen los nematodos adultos según lo publicado por Nelson y Couto (2010). Otro procedimiento de diagnóstico disponible es la prueba de detección de Ac, que refleja la presencia de anticuerpos anti-*D. immitis*, un test positivo indicaría que ha estado expuesto a la migración de las larvas como de adultos, pero no indicaría la presencia de la parasitosis (Nelson y Couto, 2010). No fue una prueba diagnóstica tomada en cuenta en este caso. Es utilizada principalmente en gatos, por la alta frecuencia de presentación oculta en la especie (Simón et al., 2012).

En cuanto a los métodos de diagnóstico auxiliares, en las radiografías de tórax se buscan cambios a nivel cardíaco y en el parénquima pulmonar (Hoch y Strickland, 2008). Según Ettinger et al. (2017) están presentes en aproximadamente el 85% de los casos infectados con *D. immitis*. En una radiografía torácica típica, se puede ver; un agrandamiento de la arteria pulmonar, cambios en el parénquima pulmonar y en etapas avanzadas de la enfermedad, una cardiomegalia del lado derecho (Hoch y Strickland, 2008). Sin embargo, la radiografía de tórax del paciente no evidenció alteraciones radiológicas en patrón vascular pulmonar, pero sí una silueta cardíaca redondeada, aumentada de tamaño principalmente en el borde craneal, representando el signo de "D" invertida en incidencia ventrodorsal, imágenes sugerentes de cardiomegalia a predominio derecho. En cuanto a la primera ecocardiografía, no se encontraron cambios estructurales en el corazón, ni dilatación del ventrículo y aurícula derecho, ni

hipertrofia de ventrículo derecho, ni movimiento paradójico del septo, ni un corazón izquierdo pequeño, ni tampoco se evidenció dilatación de la arteria pulmonar como indica (Nelson y Couto, 2010). En la segunda ecocardiografía se logró percibir una sobrecarga del ventrículo izquierdo. No se encontraron nematodos en las cámaras cardíacas, pero la no visualización de los parásitos no descarta la infección (Moorhead, 2021). En cuanto a la electrocardiografía, generalmente se encuentran alteraciones solo en la última etapa de la enfermedad, cuando las cavidades cardíacas derechas están severamente dañadas (McCall et al., 2008), en este caso tampoco se encontraron alteraciones.

Según lo publicado por McCall et al. (2008) podemos clasificar al caso en estudio dentro del grupo con riesgo alto de complicaciones tromboembólicas post adulticida, ya que presentó al menos una de las condiciones mencionadas por el autor. Éstas son: signos clínicos asociados a la enfermedad y anormalidades presentes en la radiografía torácica. Es importante aclarar que existen factores claves que influyen en las posibles complicaciones post adulticidas que son difíciles de medir con los procedimientos de diagnóstico estándar. Estos son, el nivel de restricción de actividad del perro, la extensión de la enfermedad vascular pulmonar, y la carga de nematodos. No podemos apoyarnos firmemente con esta clasificación, ya que caninos que presentan una carga alta de nematodos como aquellos con una carga baja, pueden no presentar signología clínica y solo presentar cambios radiográficos mínimos (Noack et al., 2021). Por lo tanto, es muy difícil predecir las complicaciones post tratamiento adulticida, incluso realizando un diagnóstico extenso. Según Noack (2021) se debe asumir siempre que las complicaciones postratamiento son probables, y que toda mascota infectada debe tratarse como si presentase un gran número de dirofilarias.

Haciendo referencia a la interpretación de los resultados en los análisis de sangre, en el primer y segundo hemograma realizados, que fueron realizados previo al tratamiento adulticida, reflejan una anemia normocítica normocrómica, una alteración identificada en pacientes con dirofilariosis canina (Rodríguez García, 1990), esta anemia es debida a la hemólisis producida (Nelson y Couto, 2010). La mayoría de estos casos muestran signos clínicos, como tos e intolerancia al ejercicio, (Rodríguez García, 1990) los mismos que comenzó a mostrar el canino en estudio. En el primer hemograma realizado aparece una leucocitosis con monocitosis y neutrofilia, estos valores se normalizaron en el siguiente control hematológico post tratamiento con Doxiciclina. Según Nelson y Couto (2010), la eosinofilia, la basofilia y la monocitosis son hallazgos hematológicos inespecíficos que pueden encontrarse. En cuanto al tercer hemograma, realizado días previos al tratamiento adulticida, nos arrojó resultados en la línea roja dentro de los rangos normales, posiblemente debido a los fármacos que fueron indicados para revertir la anemia y comienzo del tratamiento microfilaricida. Ya en el último hemograma realizado a los pocos días del tratamiento adulticida luego de identificar una disminución en la coloración de las mucosas y se vuelve a evidenciar una anemia leve, posiblemente como resultado de la destrucción de nematodos en el torrente sanguíneo. También se obtuvo una ligera linfopenia y una monocitosis. Aunque según (Ames y Atkins, 2020) rara vez se han informado anomalías hematológicas, como anemia, leucocitosis y coagulación intravascular diseminada. Las trombocitosis

visualizadas en los hemogramas posiblemente se asocian a procesos inflamatorios producidos por la parasitosis (Meyer DJ y Harvey JW 1998).

En cuanto a la bioquímica sanguínea, en ambos perfiles hepáticos realizados previo al tratamiento adulticida, se observaron elevaciones leves de GPT (transaminasa glutámico pirúvica) y elevaciones de FAS (fosfatasa alcalina). El primer control de perfil sanguíneo renal arrojó una azotemia, con una orina con densidad de 1010, una leve proteinuria y sangre, asociándose con una azotemia de tipo renal. La proteinuria es consecuencia de la glomerulopatía y el daño de la membrana basal (Klei et al., 1974). La severidad de las lesiones glomerulares se ha relacionado con el número de microfilarias, que producen un daño mecánico, pero para Klei et al., (1974) es el resultado de una glomerulopatía inmunomediada. La mayoría de los perros con infección crónica presentan una glomerulonefritis, la cual puede ser severa (Ettinger et al., 2017). Según (Hoch y Strickland, 2008) se pueden observar elevaciones de las enzimas hepáticas y azotemia en pacientes con dirofilariosis. En la ecografía renal realizada previo al tratamiento adulticida no se evidenciaron alteraciones.

Como tratamiento microfilaricida se utilizó una lactona macrocíclica, que según (American Heartworm Society, 2014) las drogas actualmente eficaces y se encuentran entre los medicamentos más seguros empleados en medicina veterinaria, incluso en Collies que son más sensibles (Bowman, 2014), como el paciente de esta tesis. Fue utilizada la formulación tópica de imidacloprid-moxidectina, la cual es la única que tiene la aprobación de la FDA-CVM para este uso (Ettinger et al., 2017).

El tratamiento fue realizado con el protocolo de 3 dosis de adulticida, recomendado por la American Heartworm Society (AHS Guidelines, 2018) como un tratamiento seguro y eficaz para *D. immitis*. Se logró estabilizar al paciente previamente con alimentación renal, medicación cardiaca y multivitamínicos para la anemia. También se combinó con medicación de apoyo, AINES, corticosteroides y Doxiciclina para minimizar las posibles reacciones adversas al tratamiento (Ettinger et al., 2017). Previamente se eliminaron las larvas menores de 60 días con la aplicación de lactonas macrocíclicas de forma mensual. El paciente tratado reaccionó con dolor e hinchazón local en el sitio de inyección de la melarsolamida, manifestación que ocurre en un tercio de los casos (Zoetis Inc., prospecto de Diroban® 2016; Merial Inc., paquete de Immiticide® insertar 2018; Ames y Atkins, 2020). No se detectaron otras alteraciones como resultado del tratamiento en los siguientes días, sin embargo, el tromboembolismo pulmonar es una consecuencia inevitable del éxito de la terapia adulticida, pero el tromboembolismo leve puede ser clínicamente inaparente (Mc call et al., 2008). Los signos clínicos generalmente se ven dentro de los 7 a 10 días, pero pueden ocurrir hasta 4 semanas después del tratamiento (Moorhead, 2021). La mejoría clínica del paciente fue rápida luego de varios días de tratamiento, como lo menciona (Ettinger et al., 2017), además según (Nelson y Couto, 2010) los cambios endoteliales se resuelven en 4 a 6 meses. La hipertensión pulmonar, como se vio en el caso en estudio, según (Rawlings, Keith y Schaub, 1981) una vez iniciado el tratamiento adulticida, tiene una mejoría notoria a partir de los primeros meses, y puede desaparecer por completo a los 6 meses. Esta hipertensión es producto del engrosamiento intimal y el estrechamiento del lumen de las ramas arteriales pulmonares periféricas (McCall et al., 2008). Las lesiones en los

glomérulos renales tienen resolución dentro de los primeros meses post terapia adulticida (Rawlings, Keith y Schaub, 1981).

Si bien este caso puede considerarse de pronóstico vital reservado, según la clasificación de Di Sacco y Vezzani (Di Sacco y Vezzoni, 1992), pudo tratarse de forma efectiva sin grandes complicaciones. La confirmación del éxito de la terapia adulticida se realiza a los 6 meses del tratamiento, mediante un test de Ag, y se repite nuevamente otra a los 6 meses (American Heartworm society, 2014). En este caso no se llegó al tiempo requerido para realizar el test de Ag y para confirmar la eficacia del tratamiento.

7. CONCLUSIONES:

En el presente trabajo de tesis, se buscó describir un caso importado de dirofilariosis en un canino macho de 10 años de edad diagnosticado en Uruguay, país sin casos detectados hasta el momento.

A lo largo de este trabajo se logró profundizar en el tema e incorporar conocimientos actuales. Se encontró un gran interés en métodos de diagnóstico ya que entendimos que es una de las bases más importantes para los médicos veterinarios. A su vez se logró enfatizar en la profilaxis de la enfermedad ya que es el método esencial para generar conciencia en los tutores. Aunque los caninos presentan una alta susceptibilidad a la infección, se considera una enfermedad totalmente prevenible. En áreas como Argentina, donde adquirió la enfermedad el paciente en estudio, la quimioprofilaxis debería de iniciarse un mes antes del periodo de transmisión y finalizar un mes después del mismo. Junto con el uso de un producto que repela y mate a los mosquitos constituyen un componente importante en el control de la enfermedad. Esta estrategia de doble defensa se incluye en las Pautas de la American Heartworm Society. Aunque en nuestro país aún no se han detectado casos autóctonos de *D. immitis* también debería de implementarse la quimioprofilaxis programada con lactonas macrocíclicas de forma mensual, ya que tenemos las condiciones ambientales para que la enfermedad se desarrolle y se mantenga con éxito.

Otro objetivo planteado fue realizar el seguimiento del paciente en base a diferentes métodos de diagnóstico, además del tratamiento y evolución realizados en Buenos Aires, el cual fue posible gracias a la buena disposición de su tutora.

Probablemente este sea el primer caso de *Dirofilaria immitis* importada diagnosticada en Uruguay.

8. BIBLIOGRAFÍA:

Alves, L. C., Silva, L. V. D. A., Faustino, M. A. D. G., McCall, J. W., Supakonderj, P., Labarthe, N. W., ... Caires, O. (1999). Survey of canine heartworm in the city of Recife, Pernambuco, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94, 587-590.

American Heartworm Society. (2013). *Bringing the 14th triennial heartworm symposium to you*. Recuperado de https://d3ft8sckhnqim2.cloudfront.net/media/attachments/2020/07/16/2013_amhs_symposium.pdf?1594927167

American HeartWorm Society. (2014). *Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworm (Dirofilaria immitis) Infection in Dogs*. Holly Springs: AHWS.

American Heartworm Society. (2016). *Bringing the 15th triennial heartworm symposium to you*. Recuperado de

https://d3ft8sckhnqim2.cloudfront.net/media/attachments/2020/07/16/2016_ahs_symposiumcb.pdf?1594927113

American Heartworm Society. (2019). *Bringing the 16th triennial heartworm symposium to you*. Recuperado de https://d3ft8sckhnqim2.cloudfront.net/media/attachments/2020/07/16/2019_ahs_symposium_summary.pdf?1594927021

American Heartworm Society. (2020). *The States of Heartworm Incidence*. Recuperado de https://d3ft8sckhnqim2.cloudfront.net/images/bulletin/AHS_Advertorial_CB_Summer_2020.pdf?1589488872

Ames, M. K., & Atkins, C. E. (2020). Treatment of dogs with severe heartworm disease. *Veterinary Parasitology*, 283, 109131.

Arther, R. G., Bowman, D. D., Slone, R. L., & Travis, L. E. (2005). Imidacloprid plus moxidectin topical solution for the prevention of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) in dogs. *Parasitology Research*, 97(1), S76-S80.

Atkins, C. E. (1992). Heartworm caval syndrome. En *Kirk's Current Veterinary Therapy XI* (Vol. XI, pp. 721-725). Philadelphia: Saunders.

Atwell, R. B. (1983). *Aspects of Natural and Experimental Canine Dirofilariasis* (Tesis). University of Queensland, Brisbane.

Atwell, R. B., Buoro, I. B., & Sutton, R. H. (1985). Experimental production of lesions in canine pulmonary arteries similar to those produced by *Dirofilaria immitis* infection. *The Veterinary Record*, 116(20), 539-541.

Barriga, O. (2002). *Las enfermedades parasitarias de los animales domésticos en América Latina*. Santiago: Germinal.

Blagburn, B. L., Hendrix, C. M., Linsay, D. S., Vaughan, J. L., & Hepler, I. H. (1992). Post-adulticide milbemycin oxime microfilaricidal activity in dogs naturally infected with *Dirofilaria immitis*. En *Proceedings of the 1992 American Heartworm Symposium* (pp. 159–164). Batavia: American Heartworm Society.

Bolio-Gonzalez, M. E., Rodriguez-Vivas, R. I., Sauri-Arceo, C. H., Gutierrez-Blanco, E., Ortega-Pacheco, A., & Colin-Flores, R. F. (2007). Prevalence of the *Dirofilaria immitis* infection in dogs from Merida, Yucatan, Mexico. *Veterinary Parasitology*, 148(2), 166-169.

Boreham, P.F.L., & Atwell R.B. (1988). *Dirofilariasis*. New York: CRC Press.

Bowman, D. (2014). *Georgi's parasitology for veterinarians* (10^a ed., pp. 215). St. Louis: Elsevier Saunders.

Bowman, D. D., & Atkins, C. E. (2009). Heartworm biology, treatment, and control. *Veterinary Clinics. Small Animal Practice*, 39(6), 1127-1158.

Bowman, D. D., & Mannella, C. (2011). Macrocyclic lactones and *Dirofilaria immitis* microfilariae. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(4), 160-172.

Buoro, I. B. J., & Atwell, R. B. (1983). Intravascular haemolytic syndrome in dogs. *Veterinary Record*, 112, 573-574.

Calvert C. A., Rawlings C. A., McCall J. W., & Fox P. R. (1999). Canine heartworm disease. En *Textbook of canine and feline cardiology* (2^a ed., pp. 702-726). Philadelphia: Saunders.

Calvert, C. A., & Losonsky, J. M. (1985). Pneumonitis associated with occult heartworm disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 186(10), 1097-1098.

Calvert, C. A., & Rawlings, C. A. (1985). Pulmonary manifestations of heartworm disease. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 15(5), 991-1009.

Cancrini, G., Di Regalbono, A. F., Ricci, I., Tessarin, C., Gabrielli, S., & Pietrobelli, M. (2003). *Aedes albopictus* is a natural vector of *Dirofilaria immitis* in Italy. *Veterinary Parasitology*, 118(3-4), 195-202.

Carretón, E., Grandi, G., Morchón, R., Simón, F., Passeri, B., Cantoni, A. M., ... Montoya-Alonso, J. A. (2012). Myocardial damage in dogs affected by heartworm disease (*Dirofilaria immitis*): immunohistochemical study of cardiac myoglobin and troponin I in naturally infected dogs. *Veterinary Parasitology*, 189(2-4), 390-393.

Case, J. L., Tanner, P. A., Keister, D. M., & Meo, N. J. (1995). A clinical field trial of melarsomine dihydrochloride (RM340) in dogs with severe (Class 3) heartworm disease. En *Proceedings of the heartworm symposium* (pp. 243-250). Auburn: American Heartworm Society.

Cazaux, N., Meder, A. R., Calvo, C., Bertoldi, G., Miguel, M. C., & Hartfiel, L. (2019). *Dirofilaria immitis* canina: una parasitosis emergente favorecida por el cambio climático. *Ciencia Veterinaria*, 21(1), 69-80.

Clemmons, R. M., Yamaguchi, R. A., Schaub, R. G., Fleming, J., Dorsey-Lee, M. R., & McDonald, T. L. (1986). Interaction between canine platelets and adult heartworms: platelet recognition of heartworm surfaces. *American Journal of Veterinary Research*, 47(2), 322-325.

- Cuervo, P. F., Fantozzi, M. C., Di Cataldo, S., Cringoli, G., Sierra, R. M., & Rinaldi, L. (2013). Analysis of climate and extrinsic incubation of *Dirofilaria immitis* in southern South America. *Geospatial Health*, 8(1), 175-181.
- Cummings, J., Vickers, L., & Marbaugh, J. (1995). Evaluation of veterinary dispensing records to measure "clinic compliance" with recommended heartworm prevention programs. En *Proceedings of the heartworm symposium*. Auburn: American Heartworm Society.
- Dantas-Torres, F. (2008). Canine vector-borne diseases in Brazil. *Parasites & Vectors*, 1(1), 1-17.
- Dantas-Torres, F., & Otranto, D. (2013). *Dirofilariosis* in the Americas: a more virulent *Dirofilaria immitis*? *Parasites & Vectors*, 6(1), 1-9.
- Di Sacco, B., & Vezzoni, A. (1992). Clinical classification of heartworm disease for the purpose of adding objectivity to the assessment of therapeutic efficacy of adulticidal drugs in the field. En *Proceedings of the heartworm symposium* (pp. 209-214). Batavia: American Heartworm Society.
- Donahoe, J. M. (1975). Experimental infection of cats with *Dirofilaria immitis*. *Journal of Parasitology*, 61, 599-605.
- Drazner, F. H. (1978). Renal amyloidosis and glomerulonephritis secondary to dirofilariasis. *Canine Practice*, 5(5), 66-68.
- Ettinger, S.J., Feldman, E.C. & Côté, E. (2017). Canine and Feline Heartworm Disease. En *Textbook of veterinary internal medicine* (8^a ed., Vol. 2. pp. 3167-3212) St. Louis: Elsevier.
- Favia, G., Tringali, R., & Cancrini, G. (1997). Molecular diagnosis of human dirofilariasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 91(8), 961-962.
- Fortin, J. F., & Slocombe, J. O. D. (1981). Temperature requirements for the development of *Dirofilaria immitis* in *Aedes triseriatus* and *Ae. vexans*. *Mosquito News*, 41(4), 625-633.
- Fox, P. R. (1999). Canine and feline cardiology. En *Cardiovascular Pathology* (pp. 817-844). Philadelphia: Saunders.
- Frank, J. R., Nutter, F. B., Kyles, A. E., Atkins, C. E., & Sellon, R. K. (1997). Systemic arterial dirofilariasis in five dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(3), 189-194.
- Gaffigan, T.V., Wilkerson, R.C., Pecor, J.E., Stoffer, J.A., & Anderson, T. (2015). *Systematic catalog of Culicidae*. *Walter Reed Biosystematic Unit*. Recuperado de <https://mosquito-taxonomic-inventory.myspecies.info/>

- Gagnon, A. L., Scansen, B. A., Olver, C., Shropshire, S., Hess, A., & Orton, E. C. (2021). Phase I clinical trial of an antithrombotic drug protocol combining apixaban and clopidogrel in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 36, 105-114.
- Genchi, C., Bandi, C., Kramer, L., & Epis, S. (2014). Dirofilaria infections in humans and other zoonotic filarioses. En *Helminth Infections and their Impact on Global Public Health* (pp. 411-424). Vienna: Springer.
- Genchi, C., Mortarino, M., Rinaldi, L., Cringoli, G., Traldi, G., & Genchi, M. (2011). Changing climate and changing vector-borne disease distribution: the example of Dirofilaria in Europe. *Veterinary Parasitology*, 176(4), 295-299.
- Genchi, C., & Kramer, L. H. (2020). The prevalence of Dirofilaria immitis and D. repens in the Old World. *Veterinary Parasitology*, 280, 108995.
- Guerrero, J., Ducos de la Hitte J., Genchi, C., Rojo, F., Gomez-Bautista, M., Carvalho Valera, M., ... Gonzales, R. (1992). Samano, Update on the distribution of Dirofilaria immitis in dogs from Southern Europe and Latin America. En *Proceedings of the American Heartworm Symposium* (pp. 31-37). Batavia: American Heartworm Society.
- Hettlich, B. F., Ryan, K., Bergman, R. L., Marks, S. L., Lewis, B. C., Bahr, A., ... Barton, C. L. (2003). Neurologic complications after melarsomine dihydrochloride treatment for Dirofilaria immitis in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(10), 1456-1461.
- Hoch, H., & Strickland, K. (2008). Canine and feline dirofilariasis: life cycle, pathophysiology, and diagnosis. *Compendium*, 30(3), 133.
- Ishihara, K., Kitagawa, H., Ojima, M., Yagata, Y., & Suganuma, Y. (1978). Clinicopathological studies on canine dirofilarial hemoglobinuria. Nihon juigaku zasshi. *The Japanese Journal of Veterinary Science*, 40(5), 525-537
- Jackson, R. F. (1969). The venae cavae or liver failure syndrome of heartworm disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 154(4), 384-385.
- Jackson, R. F., Lichtenberg, F. V., & Otto, G. F. (1962). Occurrence of adult heartworms in the venae cavae of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 141(1), 117-121.
- Keith Jr, J. C., Schaub, R. G., & Rawlings, C. (1983). Early arterial injury-induced myointimal proliferation in canine pulmonary arteries. *American Journal of Veterinary Research*, 44(2), 181-186.
- Kellihan, H. B., & Stepien, R. L. (2010). Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 40(4), 623-641.

- Kitagawa, H., Sasaki, Y., Ishihara, K., & Hirano, Y. (1990). Contribution of live heartworms harboring in pulmonary arteries to pulmonary hypertension in dogs with dirofilariasis. *The Japanese Journal of Veterinary Science*, 52(6), 1211-1217.
- Klei, T. R., Crowell, W. A., & Thompson, P. E. (1974). Ultrastructural glomerular changes associated with filariasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 23(4, Pt 1), 608-618.
- Knight, D. H. (1968, October). Effects of chronic *Dirofilaria immitis* infestations on cardiopulmonary dynamics on right ventricular activation in the dog. En *Proceedings of the 18th Gaines Symposium* (pp. 15-23), Guelph.
- Knight, D. H. (1977). Heartworm heart disease. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 21, 107-149.
- Knight, D. H. (1979). Pathophysiology of canine dirofilariasis. En *American College of Veterinary Internal Medicine Proceedings* (pp. 41-74). Seattle: ACVIM.
- Knight, D. H., Atkins, C. E., Atwell, R. B., Courtney, C. H., Dillon, R., Genchi, C., ... International Feline Heartworm Disease Council. (2001). 1999 guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in cats. *Veterinary Therapeutics. Research in Applied Veterinary Medicine*, 2(1), 78-87.
- Kramer, L., Grandi, G., Leoni, M., Passeri, B., McCall, J., Genchi, C., ... Bazzocchi, C. (2008). Wolbachia and its influence on the pathology and immunology of *Dirofilaria immitis* infection. *Veterinary Parasitology*, 158(3), 191-195.
- Kume, S., & Itagaki, S. (1955). On the life-cycle of *Dirofilaria immitis* in the dog as the final host. *British Veterinary Journal*, 111(1), 16-24.
- Labarthe, N. V., Pereira Paiva, J., Reifur, L., Mendes-de-Almeida, F., Merlo, A., Carvalho Pinto, C. J., ... Câmara Alves, L. (2014). Updated canine infection rates for *Dirofilaria immitis* in areas of Brazil previously identified as having a high incidence of heartworm-infected dogs. *Parasites & Vectors*, 7(1), 1-8.
- Labarthe, N., & Guerrero, J. (2005). Epidemiology of heartworm. What is happening in South America and Mexico? *Veterinary Parasitology*, 133(2-3), 149-156.
- Labarthe, N., de Campos Pereira, M., Barbarini, O., McKee, W., Coimbra, C. A., & Hoskins, J. (2003). Serologic prevalence of *Dirofilaria immitis*, *Ehrlichia canis*, and *Borrelia burgdorferi* infections in Brazil. *Veterinary Therapeutics. Research in Applied Veterinary Medicine*, 4(1), 67-75.
- Labarthe, N., Ferreira, A. M. R., Guerrero, J., Newcomb, K., & Paes-de-Almeida, E. (1997). Survey of *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) in random source cats in metropolitan

Rio de Janeiro, Brazil, with descriptions of lesions. *Veterinary Parasitology*, 71(4), 301-306.

Ledesma, N., & Harrington, L. (2011). Mosquito vectors of dog heartworm in the United States: vector status and factors influencing transmission efficiency. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(4), 178-185.

Lee, S. E., Kim, H. C., Chong, S. T., Klein, T. A., & Lee, W. J. (2007). Molecular survey of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* by direct PCR for wild caught mosquitoes in the Republic of Korea. *Veterinary Parasitology*, 148(2), 149-155.

Lok, J. B., Knight, D. H., Wang, G. T., Doscher, M. E., Nolan, T. J., Hendrick, M. J., ... Heaney, K. (2001). Activity of an injectable, sustained-release formulation of moxidectin administered prophylactically to mixed-breed dogs to prevent infection with *Dirofilaria immitis*. *American Journal of Veterinary Research*, 62(11), 1721-1726.

Lombard, C. W., & Ackerman, N. (1984). Right heart enlargement in heartworm-infected dogs. A Radiographic, Electrocardiographic, and Echocardiographic Correlation. *Veterinary Radiology*, 25(5), 210-217.

Losonsky, J. M., Thrall, D. E., & Lewis, R. E. (1983). Thoracic radiographic abnormalities in 200 dogs with spontaneous heartworm infestation. *Veterinary Radiology*, 24(3), 120-123.

Maggi, R. G., & Krämer, F. (2019). A review on the occurrence of companion vector-borne diseases in pet animals in Latin America. *Parasites & Vectors*, 12(1), 1-37.

Martinez, M., Modric, S., Sharkey, M., Troutman, L., Walker, L., & Mealey, K. (2008). The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(4), 285-300.

McCall, J. W., Genchi, C., Kramer, L.H., Guerrero, J., Dzimianski, M. T., Supakorndej, P., ... Carson, B. (2008). Heartworm and Wolbachia: therapeutic implications. *Veterinary Parasitology*, 158(3), 204-214.

McCall, J. W., Genchi, C., Kramer, L.H., Guerrero, J., & Venco, L. (2008). Heartworm Disease in animals and humans. *Advances in Parasitology*, 66, 193-285.

McCall, J. W., McTier, T. L., Ryan, W. G., Gross, S. J., & Soll, M. D. (1996). Evaluation of ivermectin and milbemycin oxime efficacy against *Dirofilaria immitis* infections of three and four months' duration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 57(8), 1189-1192.

Mealey, K. L. (2008). Canine ABCB1 and macrocyclic lactones: heartworm prevention and pharmacogenetics. *Veterinary Parasitology*, 158(3), 215-222.

Mealey, K. L., Bentjen, S. A., Gay, J. M., & Cantor, G. H. (2001). Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics and Genomics*, 11(8), 727-733.

Meyer, D.J., & Harvey, J.W. (1998). *Veterinary Laboratory Medicine. Interpretation & Diagnosis* (2^a ed.) Philadelphia: WB Saunders.

Moise, N. S., & Fox P.R. (1988). Echocardiography. En *Canine and Feline Cardiology* (pp. 113-156). New York: Churchill Livingstone.

Montoya Alonso, J. A., & Garcia Guasch, L. (2016). *Manual de enfermedades respiratorias en animales de compañía*. Multimédica Ediciones Veterinarias.

Moorhead, A.R. (2021). *Canine Heartworm*. Recuperado <https://www.cliniciansbrief.com/article/canine-heartworm>

Morini, S., Venco, L., Fagioli, P., & Genchi, C. (1998). Surgical removal of heartworms versus melarsomine treatment of naturally-infected dogs with risk of thromboembolism. En *Proceedings of the American Heartworm Symposium* (Vol. 98, pp. 235-240), Batavia.

Nelson, W., & Couto, G. (2008). *Small animal internal medicine* (4^a ed., pp. 172) St. Louis: Elsevier.

Noack, S., Harrington, J., Carithers, D. S., Kaminsky, R., & Selzer, P. M. (2021). Heartworm disease—Overview, intervention, and industry perspective. *International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance*, 16, 65-89.

Ogawa, G. M., Cruz, E. N. D., Cunha, P. N. A., & Camargo, L. M. A. (2013). Canine heartworm disease in Porto Velho: first record, distribution map and occurrence of positive mosquitoes. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 22, 559-564.

Otranto, D., Capelli, G., & Genchi, C. (2009). Changing distribution patterns of canine vector borne diseases in Italy: leishmaniosis vs. dirofilariosis. *Parasites & Vectors*, 2(1), 1-8.

Otranto, D., Dantas-Torres, F., Fourie, J. J., Lorusso, V., Varloud, M., Gradoni, L., ... Holdsworth, P. (2021). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guidelines for studies evaluating the efficacy of parasiticides in reducing the risk of vector-borne pathogen transmission in dogs and cats. *Veterinary Parasitology*, 290, 109369.

Otto, G. F. (1975). Occurrence of the heartworm in unusual locations and in unusual hosts. En *Proceedings of the Heartworm Symposium* (pp. 6-13). Auburn: American Heartworm Society

- Pérez Tort, G. (1998). *Enfoque clínico de las enfermedades parasitarias de los perros y gatos*. Buenos Aires: Agro Vet S.A.
- Ramos, R. A. N., do Rêgo, A. G. D. O., de Farias Firmino, E. D., do Nascimento Ramos, C. A., de Carvalho, G. A., Dantas-Torres, F., ... Alves, L. C. (2016). Filarioids infecting dogs in northeastern Brazil. *Veterinary Parasitology*, 226, 26-29.
- Ramos-Lopez, S., León-Galván, M. F., Salas-Alatorre, M., Lechuga-Arana, A. A., Valencia-Posadas, M., & Gutiérrez-Chávez, A. J. (2016). First molecular identification of *Dirofilaria repens* in a dog blood sample from Guanajuato, Mexico. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 16(11), 734-736.
- Rawlings, C. A. (2002). Effect of monthly heartworm preventatives on dogs with young heartworm infections. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38(4), 311-314.
- Rawlings, C. A., Keith, J. C., & Schaub, R. G. (1981). Development resolution of pulmonary disease in heartworm infection. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 17, 711-720.
- Rawlings, C. A., McCall, J. W., & Lewis, R. E. (1978). The response of the canine's heart and lungs to *Dirofilaria immitis*. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 14, 17-32.
- Reifur, L., Thomaz-Soccol, V., & Montiani-Ferreira, F. (2004). Epidemiological aspects of filariasis in dogs on the coast of Paraná state, Brazil: with emphasis on *Dirofilaria immitis*. *Veterinary Parasitology*, 122(4), 273-286.
- Rodríguez García, J. F. (1990). *Dirofilariasis canina y otras parasitosis filariales: incidencia, diagnóstico, tratamiento y prevención*. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 10(2), 0065-87.
- Saari, S., Näreaho, A., & Nikander, S. (2019). *Canine parasites and parasitic diseases*. London: Elsevier.
- Saint Andre´, A., Blackwell, N.M., May, L.R., Hoerauf, A., Brattig, N.W., Volkmann, L., ... Pearlman, E., (2002). The role of endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in the pathogenesis of river blindness. *Science*, 295(5561), 1892-1895.
- Simón, F., Siles-Lucas, M., Morchón, R., González-Miguel, J., Mellado, I., Carretón, E., & Montoya-Alonso, J. A. (2012). Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(3), 507-544.

Stuart, B. P., Hoss, H. E., Root, C. R., & Short, T. (1978). Ischemic myopathy associated with systemic dirofilariasis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 14(1), 36-39.

Thomas, C. A. (1999). Revolution™: a unique endectocide providing comprehensive, convenient protection. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 21(Suppl 9I), 2-25.

Venco, L. (2007). Heartworm (*Dirofilaria immitis*) disease in dogs. En *Dirofilaria immitis and d. repens in dog and cat and human infections* (pp. 118-125). Naples: University of Naples Federico II.

Vezzani, D., Carbajo, A. E., Fontanarrosa, M. F., Scodellaro, C. F., Basabe, J., Cangiano, G., & Eiras, D. F. (2011). Epidemiology of canine heartworm in its southern distribution limit in South America. Risk factors, inter-annual trend and spatial patterns. *Veterinary Parasitology*, 176(2-3), 240-249.

Vezzani, D., Eiras, D. F., & Wisnivesky, C. (2006). Dirofilariasis in Argentina. Historical review and first report of *Dirofilaria immitis* in a natural mosquito population. *Veterinary Parasitology*, 136(3-4), 259-273.

Vezzani, D., & Carbajo, A. E. (2006). Spatial and temporal transmission risk of *Dirofilaria immitis* in Argentina. *International Journal for Parasitology*, 36(14), 1463-1472.

Vezzani, D., & Eiras, D. F. (2016). Actualización sobre Dirofilariasis en Argentina y el contexto en América. En C. M. Berón, R. E. Campos, R.M. Gleiser, L.M. Díaz-Nieto, O. D. Salomón, & N. Schweigmann (Eds), *Investigaciones sobre mosquitos de Argentina*. Mar del Plata: Universidad Nacional de Mar del Plata.

Vezzoni, A., & Venco, L. (1998). Aspetti radiografici. En C. Genchi, L. Venco, & A. Vezzoni (Eds.), *La filariosi cardiopulmonare del cane e del gatto* (p. 198). Cremona: Scivac.

Wang, J. S., Tung, K. C., Huang, C. C., & Lai, C. H. (2005). Alteration of extracellular collagen matrix in the myocardium of canines infected with *Dirofilaria immitis*. *Veterinary Parasitology*, 131(3-4), 261-265.

Winter, H. (1959). The pathology of canine dirofilariasis. *American Journal of Veterinary Research*, 20(75), 366-371.

Wong, M. M. (1974). Experimental occult dirofilariasis in dogs with reference to immunological responses and its relationship to tropical eosinophilia in man. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 5(4), 480-486.

9. ANEXOS



Nombre: Toto
Especie: Canino
Raza: Border Collie
Edad: 10 años
Sexo: Macho

Propietario: Natacha Rafowicz

Hematología

Hemograma	Resultado	Unidades	Valores de referencia
Hematíes	3.79	10 ¹² /l	5.5 - 8.5
Hemoglobina	10.1	g/dl	12 - 18
Hematocrito	25.53	%	37 - 55
Volumen Corpuscular Medio	67.4	fl	60 - 77
Hemoglobina Corpuscular Media	26.7	pg	19 - 24.5
Concentración Hgb. Corp. Media	39.7	g/dl	31 - 34
Plaquetas	1082	10 ⁹ /l	200 - 500
Leucocitos	21.52	10 ⁹ g/l	6 - 17
Valores Absolutos			
Linfocitos	2.33	10 ⁹ g/l	1 - 4.8
MID	2.88	10 ⁹ g/l	0.2 - 1.5
Granulocitos	16.31	10 ⁹ g/l	3 - 12
Valores Relativos			
Linfocitos	10.8	%	12 - 30
MID	13.4	%	2 - 4
Granulocitos	75.8	%	62 - 87

Maldonado, 14 de diciembre de 2021

Nombre: Toto
Especie: Canino
Raza: Border Collie
Edad: 10 años
Sexo: Macho

Propietario: Natacha Rafowicz

Bioquímica

Funcional Hepático	Resultado	Unidades	Valores de Referencia
GPT/ALT	68	U/L	10.0 – 45.00
GOT/AST	24.6	U/L	10.0 – 35.00
Fosfatasa Alcalina	1170	U/L	Hasta 200

Maldonado, 14 de diciembre de 2021

Nombre: Toto
Especie: Canino
Raza: Border Collie
Edad: 10 años
Sexo: Macho

Propietario: Natacha Rafowicz

Bloquímica

Funcional Renal	Resultado	Unidades	Valores de Referencia
Urea	188	mg/dl	10 - 50
Creatinina	1.6	mg/dl	0.5 - 1.5

Maldonado, 14 de diciembre de 2021

Nombre: Toto
Especie: Canino
Raza: Border Collie
Edad: 10 años
Sexo: Macho

Propietario: Natacha Rafowicz

<i>Blanco:</i>	normal
<i>Densidad:</i>	1010
<i>Leucocitos:</i>	negativo
<i>Nitratos:</i>	negativo
<i>Ph:</i>	5
<i>Sangre:</i>	++ ca50
<i>Proteínas:</i>	30
<i>Glucosa:</i>	negativo
<i>Ác. Ascórbico:</i>	positivo
<i>Cuerpos cetónicos:</i>	negativo
<i>Urobilinógeno:</i>	normal
<i>Bilirrubina:</i>	negativo

Procedencia: **VETERINARIA LA PASTORA**Solicitante: **Dra. Barcia**N° Registro: **102363**

Nombre: **TOTO**

Especie: Canino

Raza: Border Collie

Edad: 10 años

Sexo: Macho

N° Socio: s/d

Propietario: s/d

SerologíaEstudio solicitado.....**Investigación de Brucelosis**

Tipo de muestra..... Suero

Técnica..... Inmunocromatografía

Resultado

Detección de Ac Brucella Canis.....

NEGATIVO



Laboratorio de Análisis Clínicos

Facultad de Veterinaria
UDELAR
Montevideo - Uruguay

Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo Animal

Facultad de Veterinaria
UDELAR
Montevideo - Uruguay

Paciente: Ábalo Toto

N° de caso: NR 1132-21

Fecha: 21/12/2021

Especie: CANINOS Raza: BORDER COLLIE

Solicita Dr/Dra: ALEJANDRO BENECH

Protocolo: 34084 Edad: 10 Año/s Sexo: Macho

Procedencia: HOSPITAL Caso de estudio

Resultados	Valor	Unidad	Valores de referencia
<u>HEMOGRAMA:</u>			
Leucocitos:	10600.0	/ul	6000.0 - 17000.0 /ul
Linfocitos:	1166.0	/ul	1000.0 - 4800.0 /ul
Neutrófilos:	8692.0	/ul	3000.0 - 11400.0 /ul
Neutrófilos en banda:	108	/ul	0 - 300 /ul
Monocitos:	106.00	/ul	150.00 - 1350.00 /ul
Eosinófilos:	530.00	/ul	100.00 - 750.00 /ul
Basófilos:	0.00	/ul	0.00 - 0.00 /ul
Linfocitos%:	11.00	%	12.00 - 30.00 %
Neutrófilos%:	82.00	%	60.00 - 77.00 %
Neutrófilos en banda%:	1.00	%	0.00 - 3.00 %
Monocitos %:	1.00	%	3.00 - 10.00 %
Eosinófilos %:	5.00	%	2.00 - 10.00 %
Basófilos %:	0.00	%	0.00 - 0.00 %
ERITROCITOS:	4.09	ml/ul	5.50 - 8.50 ml/ul
HEMOGLOBINA:	10.8	g/dl	12.0 - 18.0 g/dl
HEMATOCRITO:	29.4	%	37.0 - 55.0 %
MCV:	71.9	fl	60.0 - 77.0 fl
MCH:	26.4	pg	19.5 - 24.5 pg
MCHC:	36.7	g/dl	33.0 - 36.0 g/dl
RDW-CV:	17.4	%	10.6 - 14.3 %
RDW-SD:	RDW-SD		
PLAQUETAS:	1248000.0	/ul	200000.0 - 900000.0 /ul
MPV:	8.5	f	



Laboratorio de Análisis Clínicos

Facultad de Veterinaria
UDELAR
Montevideo - Uruguay



Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo Animal

Facultad de Veterinaria
UDELAR
Montevideo - Uruguay

Paciente: Ábalo Toto

N° de caso: NR 1132-21

Fecha: 21/12/2021

Especie: CANINOS Raza: BORDER COLLIE

Solicita Dr/Dra: ALEJANDRO BENECH

Protocolo: 34084 Edad: 10 Año/s Sexo: Macho

Procedencia: HOSPITAL Caso de estudio

Resultados

Valor

Unidad

Valores de referencia

PDW: pdw

PLAQUETOCRITO: PCT

OBSERVACIONES:

Se observan múltiples estructuras compatibles con Dirofilaria.



Laboratorio de Análisis Clínicos

Facultad de Veterinaria
UDELAR
Montevideo - Uruguay



Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo Animal

Facultad de Veterinaria
UDELAR
Montevideo - Uruguay

animal

Paciente: Ábalo Toto

N° de caso: NR 1132-21

Fecha: 21/12/2021

Especie: CANINOS Raza: BORDER COLLIE

Solicita Dr/Dra: ALEJANDRO BENECH

Protocolo: 34085 Edad: 10 Año/s Sexo: Macho

Procedencia: HOSPITAL Caso de estudio

Resultados	Valor	Unidad	Valores de referencia
<u>Funcional Hepatico Canino:</u>			
Albumina:	3.0	g/dl	3.1 - 4.2 g/dl
Globulinas:	3.90	g/dl	
Proteinas Totales :	6.9	g/dl	5.4 - 7.6 g/dl
GOT:	30	U/l	18 - 56 U/l
GPT:	111	U/l	20 - 98 U/l
Fosfatasa Alcalina:	1145	U/l	17 - 111 U/l
Colesterol:	267	mg/dl	150 - 275 mg/dl
Bilirrubina Total:	0.0	mg/dl	0.0 - 0.5 mg/dl



Laboratorio de Análisis Clínicos

Facultad de Veterinaria
UDELAR
Montevideo - Uruguay



Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo Animal

Facultad de Veterinaria
UDELAR
Montevideo - Uruguay

Paciente: Ábalo Toto

N° de caso: NR 1132-21

Fecha: 21/12/2021

Especie: CANINOS Raza: BORDER COLLIE

Solicita Dr/Dra: ALEJANDRO BENECH

Protocolo: 34087

Edad: 10 Año/s Sexo: Macho

Procedencia: HOSPITAL

Caso de estudio

Resultados	Valor	Unidad	Valores de referencia
-------------------	--------------	---------------	------------------------------

Ionograma

Sodio:	147	mEq/l	140 - 158 mEq/l
Potasio:	4.90	mEq/l	4.00 - 5.70 mEq/l
Cloro:	115.00	mEq/l	100.00 - 115.00 mEq/l



ESTUDIO RADIOLÓGICO

FECHA: 04/01/22

N ° REGISTRO	1132/21	ESPECIE	Canino	SEXO Y ESTADO REPRODUCTIVO	Macho entero
RAZA/TAMAÑO	Border Collie	EDAD	10 años	SOLICITUD	Tórax
MOTIVO DE CONSULTA/PRESUNTIVO	Dirofilaria				

INFORME:

En el estudio solicitado se observa a nivel de campos pulmonares, patrón broncointersticial leve a moderado, relacionable a fibrosis por edad/broncopatía. Silueta cardíaca redondeada, aumentada de tamaño, principalmente en borde craneal en incidencia laterolateral, observándose el signo de "D" invertida en incidencia ventrodorsal; imágenes sugerentes de cardiomegalia a predominio derecho. No se observan alteraciones radiológicas evidenciables en patrón pulmonar vascular. Resto de tórax sin otras alteraciones que mencionar.

A nivel de articulación escápulo humeral se observa discreta reacción perióstica (osteofitos) periarticular, relacionable a enfermedad degenerativa articular leve. A nivel de columna se observa espondilosis ventral C7-T1.

En abdomen se observa borde hepático que sobrepasa levemente la arcada costal, que podría asociarse a hepatomegalia.

Dres. García-Larrosa-Vásquez



Universidad de la República Oriental del Uruguay
Departamento de Clínica y Hospital Veterinario
Unidad de Clínica y Cirugía de Pequeñas Especies



Facultad de Veterinaria
Universidad de la República
Uruguay

CONSULTA ESPECIALIZADA EN CARDIOLOGÍA

FECHA: 21-12-21

NOMBRE	Toto
ESPECIE	Canino
RAZA	B. Collie
SEXO	M
EDAD	11 años
PESO	20 Kg

Médico tratante: Dra. Adriana Barcia

Propietario: F. Ábalo TEL:

FICHA N°: 1132/21

Motivo de consulta: Pase externo por diagnóstico de dirofilaria. El motivo de consulta inicial es que se encontraba decaído

Estado general: Bueno, alerta

Mucosas: Pálidas

Pulso: 120 bpm

Auscultación cardíaca: Ritmo sinusal, no soplo

Auscultación pulmonar: jadeo

PA: No se registró

Estudios previos realizados:



ECG: Ritmo sinusal, no se observan elementos de agrandamiento derecho ni desvío del eje eléctrico medio.

ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO:

Ao: 21,6 **AI:** 24,6 **(AI/Ao: 1,14)** **AP:** 27,6 **(AP/Ao: 1,27)**

SpD: 11.4 mm **SpS:** 14 mm

VID: 42.3 mm **VIS:** 30.1 mm

PPD: 10.6 mm **PPS:** 14.4 mm

FC: 70bpm **FA:** 29%

COMENTARIOS:

Parámetros ecocardiográficos dentro del rango de referencia para el peso del animal. No se observa reflujo valvula, agrandamiento izquierdo ni movimiento paradójal del septum.

En suma: Ecocardiograma normal.

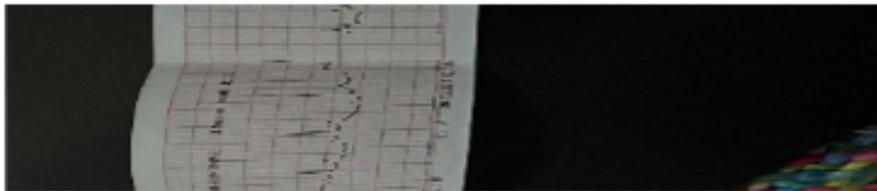
TRATAMIENTO Y PRÓXIMO CONTROL:



Universidad de la República Oriental del Uruguay
Departamento de Clínica y Hospital Veterinaria
Unidad de Clínica y Cirugía de Pequeñas Especies



Dr. Alejandro Benech



Vet Cardiology BP
Servicio de Cardiología Veterinaria



INFORME CARDIOLÓGICO

EVALUACION CARDIOVASCULAR

Veterinaria HVV Fecha: 3/1/2022
 Propietario: Nombre: Villanueva
 E-mail/celular:
 Paciente: Nombre: Toto Especie: canino Sexo: macho
 Raza: Borden collie Edad: 10 años Peso: 22.4 Kg
 Motivo de consulta/Antecedentes: Dirofilariosis

Examen físico

Condición corporal Bueno Regular Malo
Estado nutricional Caquexia Desnutrición moderada Normal Sobrepeso Obesidad

Sistema capilar

Mucosas aparentes: Rosadas Pálidas Cianóticas Congestivas
TLcC: Normal Anormal

Sistema Arterial:

Pulso Normal Fuerte Hipercinético Débil Paradojal Deficitario

Sistema venoso

Abdomen abalonado: Si No x
 Ascitis: No Leve Moderada Severa
 Edema: Ausencia Presencia
 Hígado: No palpable Palpable

Corazón

Palpación: Choque precordial: Normal Anormal
 Auscultación: Normal Anormal
 Soplo: Foco: Intensidad: /6 Galope: Si No x
/6
 Proyección carotídea: Si No x

Sistema Respiratorio

Movimientos respiratorios Amplitud: Normal Superficial Profunda Disnea
Tipo: Costo-abdominal Costal Abdominal
Ritmo: Regular Irregular
 Palpación torácica: Normal Anormal
 Auscultación pulmonar: Normal Anormal

Electrocardiografía

Posición: Decúbito lateral derecho Estación x Decúbito esternal
FC: 187 cpm Ritmo: Regular x Irregular EEM conservado
Diagnóstico electrocardiográfico: Taquicardia sinusal

Ecocardiografía bidimensional

Ai 27.8 mm Ao 19.9 mm Relación Ai/Ao: 1.4
EDTIV 10.4 mm DdVI 46.5 mm EDPP 10.8 mm FE 71 % FA: 34 %
ESTIV 13.5 mm DsVI 30.7 mm ESPP 14.1 mm SSPE: EPR:
Distensibilidad de la Arteria Pulmonar: 15 %
Diagnóstico ecocardiográfico: Atriograma conservado
Sobrecarga de volumen del VI
Función sistólica conservada

Tensión arterial (método oscilométrico)

Miembro anterior Miembro posterior Cola x Manguito nº 6-11cm
Presión arterial sistólica 142 mmHg Presión arterial diastólica 90 mmHg

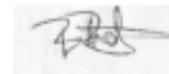
Interpretación Diagnóstica:

Cuadro compatible con sobrecarga de volumen del VI y signos de hipertensión pulmonar leve.
Estado cardiovascular compensado en el presente estudio.

Pronóstico: Reservado desde el punto de vista cardiológico

Recomendaciones: Rp. / Dieta hiposódica
Cardionafil 50mg. ½ comprimido cada 12hs
Cardial B 10mg. ½ comprimido por día

Próximo control: Según criterio clínico



Dra. Bárbara Prati
Veterinaria. Esp. En cardiología clínica
M.P. 11766

Propietario		Mediciones		Motivo del estudio
Nombre: villanueva,		FC: 189 lpm	Int. RR: 0.317 s	
Dirección:	Teléfono:		Dur. P: 0.060 s	
Paciente		Amp. P: 0.28 mV	Amp. R: 1.15 mV	Diagnóstico
Nombre: toto	Especie: canino	Amp. T: 0.21 mV		
	Raza: border collie	Des. T: 0.03 s	Int. PR: 0.093 s	Observaciones
Sexo: Macho	Edad:	Seg. PR: 0.033 s		
	Peso: 0 kg	Int. QRS: 0.057 s	Int. QT: 0.187 s	
Electrocardiograma		Int. QTc: 0.332 s		
Fecha: 03/ene/2022	Hora: 04:05 p.m.	Int. ST: 0.130 s	Seg. ST: 0.057 s	
	Decúbito: Parado	Int. PP: 0.307 s		
		Pend. ST: 2.457 uV/ms	Punto J: -0.30 mV	
			Eje QRS: 59 °	

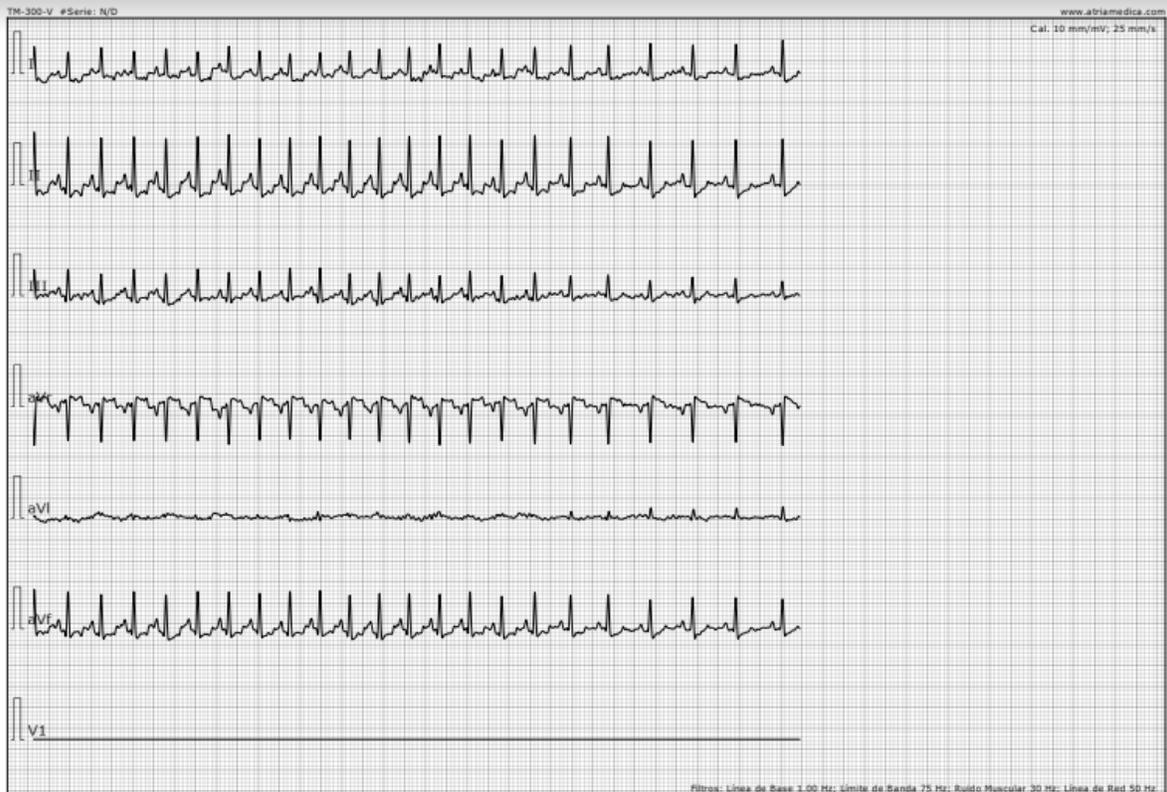
022

vo.

particularidades.

Hígado: límites definidos, ecoestructura conservada.

Mesénquima biliar dilatada, con leve cantidad de bazo biliar



Chanas 1185 (1706) Haedo Norte Pcia. Bs. As.
 Tel/Fax (54-11) 4460-0018

Propietario: Rafowicz

Veterinaria: Dra. Bonaz Patricia

Paciente: Toto

Med. Solie:

Protocolo: 1952303

Fecha: 25/01/2022

HEMOGRAMA

HEMOGRAMA

Hematocrito	coagulado %	VR: 35-55
Globulos Rojos :	/mm ³	VR: 5.000.000-8.000.000
Globulos Blancos:	/mm ³	VR: 5.000-15.000
Hemoglobina :	, g %	VR: 12-18
Rec. de plaquetas	/mm ³	VR: 120.000-500.000

INDICES HEMATIMETRICOS

Observaciones:

coagulado

UREMIA.

Valor hallado 20 mg/dl VR: 15-45

CREATINEMIA.

Valor Hallado : 0.74 mg/dl. VR: <1.4

FOSFATEMIA.

Valor hallado: 5.0 mg/dl VR: 3.0-8.0

Dr. Javier A. Mis
 Médico Veterinario
 M.N. 6910

Propietario: Rafowicz
 Paciente: Toto
Protocolo: 1954624

Veterinaria: Dra. Bonaz Patricia
 Med. Solic.:
 Fecha: 27/01/2022

UREMIA.

Valor hallado no remite mg/dl VR: 15-45

CREATININEMIA.

Valor Hallado : no remite mg/dl. VR: <1.4

FOSFATEMIA.

Valor hallado: no remite mg/dl VR: 3.0-8.0

HEMOGRAMA

Hematocrito	39 %	VR: 35-55
Globulos Rojos :	5490000 /mm3	VR: 5.000.000-8.000.000
Globulos Blancos:	9.900 /mm3	VR: 5.000-15.000
Hemoglobina :	13.3 g %	VR: 12-18
Rec. de plaquetas	250000 /mm3	VR: 120.000-500.000
Volúmen Corpuscular Medio	71.00 fl	VR: 64-75
Hemoglobina Corpusc. Media	24.30 %	VR: 19.5-24.5
Conc. Hemoglob. Corp. Media	34.20 g/dl	VR: 33-36
Metamielocitos	0 %	
Neutrófilos en banda	0 %	
Neutrófilos segmentados	81 %	
Eosinófilos	1 %	
Basófilos	0 %	
Linfocitos	14 %	
Monocitos	4 %	
Metamielocitos	0 mm3	VR: 0
Neutrófilos en banda	0 mm3	VR: 0-300
Neutrófilos segmentados	8019 mm3	VR: 3.000-11.000
Eosinófilos	99 mm3	VR: 100-1.000
Basófilos	0 mm3	VR: 0-100
Linfocitos	1386 mm3	VR: 1.000-5.000
Monocitos	396 mm3	VR: <1.200

Hematología y Química Clínica totalmente automatizada - Informes vía web: <http://www.labdiagnostest.com>



INFORME DE ANALISIS CLINICO

Clinica Veterinaria: HVV
Profesional Solicitante: Dra. Perez Tort
Propietario: Villanueva
Nombre del Paciente: Toto
Fecha: 23/3/22
Protocolo N°: F4978

Especie: Canino
Raza: Border Collie
Sexo: Macho
Edad: 10 años

PERFIL RENAL BASICO

Hemograma

- Hto.: 34 %
- proteina total: 7,2 g/dl
- Hemoglobina: 11,9 g%
- Recuento de glóbulos rojos: 4700000 /mm³
- Recuento de glóbulos blancos: 6500 /mm³

- **Fórmula leucocitaria relativa:**

Mielocitos:	0 %
Metamielocitos:	0 %
Neutrofilos en banda:	4 %
Neutrofilos segmentados:	75 %
Linfocitos:	12 %
Monocitos:	8 %
Eosinófilos:	1 %
Basófilos:	0 %
Total	100 %

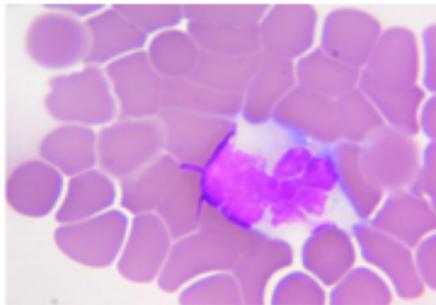
- **Fórmula leucocitaria absoluta:**

Mielocitos:	0 /mm ³
Metamielocitos:	0 /mm ³
Neutrofilos en banda:	260 /mm ³
Neutrofilos segmentados:	4875 /mm ³
Linfocitos:	780 /mm ³
Monocitos:	520 /mm ³
Eosinófilos:	65 /mm ³
Basófilos:	0 /mm ³
Total GB	6500 /mm ³

- Recuento Relativo de Plaquetas : 370000 /mm³

- **Observaciones:** Ligera linfopenia
Monocitosis

Suero ligeramente lipémico



Las imágenes corresponden al presente estudio (F4978)

Bioquímica Sanguínea

Uremia		Caninos	Felinos
valor hallado:	42 mg/dl	20 a 50 mg/dl	20 a 60 mg/dl
Creatinemia			
valor hallado:	1,1 mg/dl	0,5 a 1,6 mg/dl	0,5 a 1,9 mg/dl
Fósforo Sérico			
valor hallado:	6,7 mg/dl	2,4 a 7 mg/dl	3 a 8 mg/dl