

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA LEISHMANIOSIS VISCERAL
CANINA**

“por”

Juan José FERNÁNDEZ SEGREDO

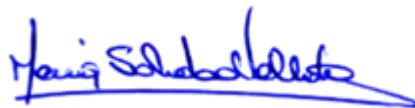
TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Producción Animal

MODALIDAD Revisión bibliográfica

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2023**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:



Presidente de mesa:

Dra. Soledad Valledor



Segundo miembro (Tutor):

Dra. Zully Hernández



Tercer miembro:

Dra. Dinora Satragno

Fecha:

21 de diciembre de 2023



Autor:

Br. Juan José Fernández Segredo

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora la Dra. Zully Hernández por su dedicación, compromiso y constante apoyo.

Al personal de biblioteca por su disposición y colaboración en la búsqueda bibliográfica.

A la Facultad de Veterinaria por la enseñanza que me brindó.

A mi familia, a Viviana y a mi hija Thiara que me apoyaron en este largo camino.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	7
RESUMEN.....	8
SUMMARY	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo general.....	12
2.2 Objetivos específicos	12
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	13
4.1 Generalidades.....	13
4.2 Importancia	13
4.3 Distribución geográfica	14
4.3.1 Distribución de leishmaniosis en las Américas.....	15
4.4 Etiología.....	16
4.5 Vector	18
4.5.1 Morfología	18
4.5.2 Ciclo de vida.....	19
4.5.3 Comportamiento de apareamiento	20
4.5.4 Alimentación.....	20
4.5.5 Oviposición.....	21
4.5.6 Actividad y dispersión.....	21
4.6 Reservorios.....	22

4.7 Ciclo biológico.....	23
4.8 Aspectos epidemiológicos	25
4.8.1 Cambios medioambientales	25
4.8.2 Comportamiento humano	25
4.8.3 Factores relacionados al reservorio	26
4.8.4 Factores socioeconómicos	26
4.8.5 Transmisión	26
4.9 Patogenia.....	27
4.10 Leishmaniosis canina.....	29
4.10.1 Manifestaciones clínicas	29
4.10.2 Alteraciones clínico-patológicas	29
4.10.3 Diagnóstico.....	29
4.11 Tratamiento de la leishmaniosis visceral canina.....	30
4.11.1 Leishmanicidas y leishmanioestáticos.....	31
4.11.2 Inmunomoduladores.....	32
4.11.3 Terapia de soporte y nutricional	33
4.11.4 Protocolos de tratamiento.....	33
4.11.4.1 Otros protocolos de tratamiento investigados.....	38
4.11.5 Seguimiento durante y después del tratamiento de la leishmaniosis canina	39
4.11.6 Costos de tratamiento	39
4.12 Prevención y control de la leishmaniosis visceral canina.....	41
4.12.1 Acciones sobre el vector	41
4.12.2 Acciones sobre el reservorio	42
4.12.2.1 Aplicación de insecticidas tópicos.....	42
4.12.2.2 Vacunas	43

4.12.2.3 Medidas de manejo y otras acciones.....	45
4.12.2.4. Acciones promovidas en Uruguay	46
5. CONCLUSIONES.....	48
6. BIBLIOGRAFÍA.....	49

LISTA DE TABLAS

Página

Tabla 1. Clasificación taxonómica de las especies de <i>Leishmania</i> , su localización geográfica y el tipo de leishmaniosis que causan.....	17
Tabla 2. Estadificación clínica en caninos con signos y/o alteraciones clinicopatológicas como base para recomendar el tratamiento y establecer un pronóstico	34
Tabla 3. Estadificación de la Enfermedad renal crónica (ERC) en caninos de acuerdo a las concentraciones de creatinina y SDMA en sangre, con una subestadificación basada en la proteinuria y la presión arterial.....	35
Tabla 4. Tratamiento recomendado en la Enfermedad renal crónica (ERC) de acuerdo al estadio	36
Tabla 5. Protocolos de tratamiento para leishmaniosis canina: dosis, vías de administración, frecuencia y efectos secundarios	37
Tabla 6. Cálculo de precios de leishmanicidas e inmunomoduladores para el tratamiento de la leishmaniosis visceral canina.....	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Hembra alimentada de <i>Phlebotomus perniciosus</i> descansando	19
Figura 2. Ciclo biológico del flebótomo	20
Figura 3. Ciclo de vida de <i>L. infantum</i>	24
Figura 4. Respuesta inmunitaria de los perros a la infección por <i>L. infantum</i> . Los perros resistentes a la infección presentan una respuesta inmunitaria Th1, mientras que los caninos susceptibles a desarrollar la enfermedad clínica poseen un inmunoperfil mixto Th1/Th2 que se inclina en dirección Th2	28
Figura 5. Resultados de la encuesta a los veterinarios (N= 123). “¿Prescribe usted medicamentos de uso humano para tratar o prevenir la leishmaniosis en los perros?”	41

RESUMEN

La leishmaniosis visceral canina ocasionada por *Leishmania infantum* es una enfermedad zoonótica transmitida por flebótomos que puede ser mortal para los perros y el hombre y presenta una gran distribución en varios continentes. El principal reservorio del parásito lo conforman los perros infectados y tienen un rol fundamental como fuente de infección para los vectores y de estos a otros perros y a los humanos. En el contexto de la situación de la leishmaniosis visceral en la región norte de Uruguay, con confirmación de casos humanos, un aumento de los diagnósticos en perros, la presencia del vector, las condiciones epidemiológicas propicias y los criterios polémicos en cuanto al manejo de los reservorios, se consideró oportuno realizar una revisión bibliográfica cuyo objetivo principal fue profundizar en el conocimiento de los aspectos sobre el tratamiento, prevención y control en los caninos. Se recabó información nacional e internacional mediante la utilización de las siguientes bases de datos; Timbó, PubMed, y Scielo principalmente, así como libros aportados por biblioteca de Facultad de Veterinaria. En las publicaciones se destaca que la aplicación de protocolos de tratamiento de probada eficacia que incluyen fármacos con acción leishmanicida, leishmanioestático, inmunomoduladores, terapia de soporte y nutricional requieren una valoración previa del estadio de la enfermedad. De acuerdo a esto se pueden reducir los signos clínicos y la carga parasitaria y aplicarse como medida de protección individual de los caninos unida al uso de repelentes tópicos. Asimismo, demanda el seguimiento por posibles efectos adversos y recurrencias clínicas. Sin embargo, la información científica disponible no recomienda la terapia de los caninos como una estrategia de control para fines de salud pública. En igual sentido, las vacunas reducen el riesgo de la enfermedad o de presentarse en forma más leve, pero no evitan la infección del perro, y sumado a que actualmente falta evidencia científica en comprobar su acción en disminuir la incidencia de la leishmaniosis visceral humana, se ha limitado su uso a la protección individual de los perros y no han sido validadas como una medida de salud pública. En la disminución del riesgo de infección se consideran a los insecticidas tópicos en caninos como la medida de protección de primera línea y se aconsejan como parte de un programa de vigilancia y control. En este sentido, se deben lograr altas tasas de cobertura y tener en cuenta el tiempo de comienzo y de duración de la eficacia, así como también el periodo de actividad de los flebótomos. Las acciones sobre el reservorio incluida una tenencia responsable se debe integrar con el manejo de un ambiente menos favorable para el vector, y con actividades de educación y extensión desde una perspectiva holística con un enfoque de Una Salud.

SUMMARY

Canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* is a zoonotic disease transmitted by sandflies that can be fatal for both, dogs and humans and it is widespread and distributed across various continents. Infected dogs are the main reservoir of the parasite, which play a crucial role as the cause of infection for the vectors, subsequently, for other dogs and humans. In the context of the visceral leishmaniasis situation In the northern region of Uruguay, visceral leishmaniasis human cases were confirmed, also an increasement in dog diagnosis, the presence of the vector, favorable epidemiological conditions, and controversial criteria regarding reservoir management, it was deemed appropriate to perform a literature review. The main objective of this review was to investigate the knowledge regarding the treatment, prevention, and control aspects in canines. Information was gathered from national and international sources using the following databases, Timbó, PubMed, and Scielo, as well as books provided by the Faculty of Veterinary Medicine Library. Publications emphasize that the application of treatment protocols with proven efficacy, including drugs with leishmanicidal and leishmaniostatic actions, immunomodulators, and nutritional support therapy, requires a prior assessment of the disease stage. Based on this, it is possible to diminish clinical signs and parasite load and applied as an individual protection measure for canines together with the use of topical repellents. It also demands monitoring for possible negative effects and clinical recurrences. However, the available scientific information does not recommend canine therapy as a public health control strategy. In this regard, vaccines reduce the risk of the disease or its severity, but do not avoid canine infection. Moreover, since there is currently a lack of scientific evidence to prove their effectiveness in reducing the incidence of human visceral leishmaniasis, its use is limited to individual dog protection and has not been validated as a public health regulation. In terms of reducing the risk of infection, topical insecticides on dogs are considered the first-line protective option and are recommended as part of a surveillance and control program. In this regard, achieving high coverage rates and considering the beginning and duration of effectiveness, as well as the period of sandfly activity, are crucial. Actions on the reservoir including responsible tenure, should be integrated with the management of an environment less favorable for the vector, also with education and outreach activities, all from a holistic perspective with One Health approach.

1. INTRODUCCIÓN

Las leishmaniosis son un grupo de enfermedades ocasionadas por parásitos protozoarios transmitidos principalmente por vectores, se caracterizan por su complejidad y pueden afectar tanto a los animales como al hombre (Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo y Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis, 2018).

Las leishmaniosis forman parte del grupo de Enfermedades Tropicales Desatendidas siendo reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que afectan a las comunidades más vulnerables relacionadas a condiciones de malnutrición, alteración de la inmunidad, pobreza y deficiencias sanitarias (OPS/OMS et al., 2018; OMS, 2017). Presentan endemidad en 102 países y se encuentran representadas en los cinco continentes (Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2019).

Estas enfermedades tienen tres formas generales de presentación a nivel mundial: visceral, que es la forma más grave de la enfermedad, también conocida como kala-azar, cutánea, que es la más común y mucocutánea (OMS, 2023).

La leishmaniosis visceral canina ocasionada por *Leishmania infantum* del Viejo Mundo, o su sinónimo *Leishmania chagasi* del Nuevo Mundo es una enfermedad zoonótica que puede ser mortal para los perros y el hombre y que presenta una gran distribución en varios continentes (Baneth, Koutinas, Solano-Gallego, Bourdeau y Ferrer, 2008; Reguera, Morán, Pérez-Pertejo, García-Estrada y Balaña-Fouce, 2016; Solano-Gallego et al., 2009; Solano-Gallego et al., 2011).

El principal reservorio del parásito lo conforman los perros infectados y tienen un rol fundamental como fuente de infección para los vectores y de estos a otros perros y a los humanos (Alvar, Cañavate, Molina, Moreno y Nieto, 2004). En América del Sur el vector establecido y adaptado en la transmisión de *L. infantum* es *Lutzomyia longipalpis* (Dantas-Torres, 2009). Por lo tanto, los caninos con leishmaniosis pueden ser un foco de transmisión para los demás perros o humanos, por la cual esta enfermedad debe ser tenida en cuenta como una amenaza para los perros domésticos y también para los seres humanos (Reguera et al., 2016).

Leishmania infantum es un parásito que completa su ciclo biológico en dos hospedadores, un vector biológico (*Lu. longipalpis*), que transmite la forma promastigote infecciosa, y un hospedero vertebrado en el cual se desarrolla y se multiplica la forma amastigote en el interior de las células. El ciclo biológico comienza cuando el vector *Lu. longipalpis* succiona sangre de un hospedero vertebrado, con frecuencia el perro, y de esta forma adquiere amastigotes de *Leishmania*. Estos se transforman en promastigotes y se multiplican en el tubo digestivo del vector, que alcanzarán la proboscide del flebótomo para su posterior inoculación a otro hospedador. Luego en un nuevo vertebrado, los promastigotes que han sido inoculados en la piel serán fagocitados por los macrófagos y en el interior de estas células se transformarán a amastigotes, ocurriendo multiplicación posterior, hasta ocasionar rotura e infección de nuevas células (Ferrer y Roura, s.f.a; Solano-Gallego et al., 2011).

La leishmaniosis en los perros es de evolución crónica y se puede presentar de forma sintomática o asintomática, siendo ambas presentaciones infecciosas para los flebotomos. La infección puede progresar y causar graves lesiones con la

posibilidad de ser fatales (Baneth et al., 2008; Ferrer y Roura, s.f.b; Ministerio de Salud Pública, 2019).

Los signos clínicos de la leishmaniosis canina son diversos y se caracterizan por ser multisistémicos. La mayor parte de los perros presentan detrimento de la condición corporal, linfadenomegalia, atrofia muscular generalizada y lesiones cutáneas. La amplia variedad e intensidad de los signos clínicos refleja la complejidad de la respuesta inmune que se origina en el perro (Baneth et al., 2008; Ferrer y Roura, s.f.b).

Los signos clínicos similares a otras enfermedades hacen que el diagnóstico clínico de la leishmaniosis canina presente dificultades. Las alteraciones histopatológicas no específicas sin la visualización del protozooario y la falta de un test 100 % sensible y específico, complejiza el diagnóstico (Ministerio de Salud Pública, 2019). La técnica de tamizaje usada en Uruguay es la inmunocromatografía que emplea el antígeno recombinante rk39 (Hernández, 2017).

En la actualidad, el tratamiento de los perros infectados tiene como finalidad primordial extender la vida del animal al disminuir la carga parasitaria y las manifestaciones clínicas, sin tener la capacidad de promover la cura parasitológica. Por lo tanto, los animales tratados se mantienen como fuente de infección para el flebótomo y se pueden producir recaídas que se originan en situaciones de detrimento de las defensas del hospedador (OPS, 2019). Entre los fármacos que se mencionan para aplicar en la leishmaniosis visceral canina se encuentran los antimoniales, miltefosina, alopurinol, inmunomoduladores, terapia de soporte y nutricional, entre otros. Estos se administran siguiendo determinados protocolos de acuerdo al estadio de la enfermedad y teniendo presente los efectos colaterales (de Lima Netto, 1999; Solano-Gallego et al., 2011).

El control, prevención, y vigilancia son acciones tomadas sobre el vector, el reservorio y el ser humano. El objetivo que poseen las diferentes medidas de prevención es impedir la transmisión de *L. infantum* en las distintas etapas del ciclo (Ministerio de Salud Pública, 2019). Para evitar el aumento de la enfermedad en humanos es importante prevenir nuevas infecciones en perros, reforzando el concepto de “Una sola salud” (Reguera et al., 2016). En este sentido, se debe tener presente la protección que generan los insecticidas repelentes en las aplicaciones *spot on* y collares, en cuanto a la eficacia, inicio y duración del periodo de protección (Solano-Gallego et al., 2011). Esta estrategia constituye la principal herramienta en salud pública para disminuir la circulación del parásito y el consiguiente riesgo zoonótico (Silva et al., 2018). Por otro lado, las vacunas disponibles y la eficacia para interrumpir la transmisión del agente constituyen otro factor importante a considerar, así como su uso en la protección individual y no como estrategia de salud pública (Bongiorno et al., 2013; Gradoni, 2015).

En Uruguay en el año 2010 se diagnosticó, por primera vez, la presencia de *Lu. longipalpis* en las ciudades de Salto y Bella Unión (Departamento de Artigas). En febrero de 2015 en la ciudad de Salto se reportaron perros positivos a *L. infantum* (Salomón, Basmajdian, Fernández y Santini, 2011; Satragno et al., 2015). A partir del año 2015 se han descrito casos autóctonos de leishmaniosis canina produciéndose un cambio epidemiológico para el Uruguay (Grill y Zurmendi, 2017). Asimismo, se han realizado estudios sobre la caracterización de la enfermedad en caninos de la ciudad de Salto (Scayola, 2018; Scayola, Supparo, Cedano y Hernández, 2019). En el año 2018 se diagnosticó el primer caso humano y a la

fecha se han registrado nueve en total en la ciudad de Salto (Ministerio de Salud Pública, 2019; “Salud Pública confirmó noveno caso de leishmaniasis visceral”, 2022).

En este contexto de la situación de la leishmaniosis visceral en la región, con constatación de casos humanos, un incremento de los diagnósticos en caninos, la presencia del vector, las condiciones epidemiológicas propicias y los criterios polémicos en cuanto al manejo de los reservorios; se considera oportuno realizar una profusa revisión bibliográfica que aporte principalmente en los aspectos sobre el tratamiento, prevención y control en los caninos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Contribuir al conocimiento de la leishmaniosis visceral en el contexto de la población canina involucrada en el Uruguay.

2.2 Objetivos específicos

- Profundizar en el conocimiento de los aspectos relacionados al tratamiento, prevención y control de la leishmaniosis visceral canina.
- Analizar las ventajas y limitaciones de las medidas recomendadas a aplicar en los caninos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica que se focalizó principalmente en el tratamiento, prevención y control de la leishmaniosis visceral canina, y se recabó información nacional e internacional. Las principales bases de datos consultadas fueron Timbó, PubMed, Scielo, así como libros aportados por biblioteca de Facultad de Veterinaria, Universidad de la República.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 Generalidades

Las leishmaniosis son un grupo de enfermedades parasitarias ocasionadas por parásitos protozoarios del género *Leishmania* pertenecientes a la familia Trypanosomatidae, que engloba también al género *Trypanosoma*, siendo transmitidas principalmente por insectos hematófagos, que presentan ciertas características que los hace actuar como vectores (Dantas-Torres et al., 2012; Lucientes, Castillo, Gracia y Peribáñez, 2005; OPS/OMS et al., 2018). En la leishmaniosis la transmisión puede ser zoonótica (el flebótomo transmite la infección de un animal al hombre) o poco frecuentemente antroponótica (el flebótomo transmite la infección de las personas infectadas a las personas sanas) (OMS, 2010; Portal Veterinaria, 2020).

A fines del siglo XIX, Cunningham, Borovsky, Leishman, Donovan, Wright, Lindenberg y Vianna, cada uno de forma independiente, notificaron el parásito que causa la leishmaniosis, y Ronald Ross dio el nombre de *Leishmania*. Cathoire y Laveran en el año 1904 identificaron *Leishmania* en niños con anemia esplénica infantil. En 1908, Nicolle denominó *L. infantum* en Túnez, y se identificó al perro como su reservorio. En los años cuarenta en la India, Swaminath, Shortt, Anderson, y Adler y Ber en Palestina, describieron la transmisión de *L. donovani* y "*L. tropica*" (posiblemente *L. major*) por flebotominos. La clasificación genética de las especies aparece en los años 70 con el análisis de las isoenzimas y de la hibridación del ADN en los años 80 (OMS, 2010).

Las leishmaniosis son un problema importante de salud pública a nivel mundial, por su gran magnitud e impacto, y se consideran enfermedades desatendidas que necesitan una atención importante del gobierno para la vigilancia y el control (Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, 2010; Silva et al., 2018). Se observó una correlación entre leishmaniosis visceral humana y canina, y se demuestra que los casos humanos se presentan en zonas donde la prevalencia en caninos es alta (Oliveira, Assuncao, Reis y Proietti, 2001a).

4.2 Importancia

En la actualidad la leishmaniosis se considera una de las endemias más relevantes y de mayor impacto a nivel mundial, y una enfermedad reemergente en el planeta. Luego de la malaria y la filariasis linfática, esta parasitosis es reconocida como la tercera enfermedad transmitida por vectores más significativa, siendo la

malaria la única enfermedad por parásitos que la supera en cuanto a tasa de mortalidad (Alvar, Yactayo y Bern, 2006; Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, 2010; OPS/OMS et al., 2018; Solano-Gallego et al., 2009).

Según la OMS en el mundo se estima que hay 350 millones de seres humanos que se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad (OPS/OMS et al., 2018), y que cada año se producen entre 700.000 y un millón de casos nuevos y entre 20.000 y 30.000 muertes (OMS, 2023; OPS, 2019), por lo que esta enfermedad parasitaria constituye un importante problema de salud pública.

La leishmaniosis visceral humana, en más del 95 % de los casos es mortal si no se trata. Usualmente se presenta con pérdida de peso, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia y anemia. Se estima que por año ocurren en el mundo entre 50.000 y 90.000 casos nuevos de leishmaniosis visceral. A su vez, sigue siendo una de las principales enfermedades parasitarias con capacidad de generar brotes y muertes. La leishmaniosis cutánea es la forma más frecuente y se estima que en el mundo los casos nuevos cada año oscilan entre 600.000 y un millón, siendo solo 200.000 de estos casos comunicados a la OMS (OMS, 2023).

La expansión de la enfermedad ha sido favorecida por diferentes fenómenos como la dispersión y adaptación del flebótomo al ambiente urbano, el aumento del número de caninos, los cambios ambientales y la movilidad de personas y perros. A su vez, estos mismos factores dificultan el desarrollo de las acciones de prevención y control (OPS, 2019).

Las personas coinfectadas con *Leishmania* y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen grandes probabilidades de tener altas tasas de recidiva y mortalidad. La coinfección con el virus del VIH se describió por primera vez en los países de Europa en los años ochenta y desde entonces se ha extendido progresivamente a otras regiones (OMS, 2010, OMS, 2023).

4.3 Distribución geográfica

Las leishmaniosis presentan una distribución mundial, no presente solamente en la Antártida (Gállego, 2004). En Brasil, África oriental y la India se registran la mayor parte de los casos de leishmaniosis visceral. En este sentido, más del 95 % de los casos comunicados a la OMS en el año 2018 se localizaron en Brasil, China, India, Etiopía, Iraq, Kenia, Somalia, Nepal, Sudán y Sudán del Sur. A su vez, en Iraq, Somalia, Yemen y Sudán la leishmaniosis visceral tiene alta endemicidad (OMS, 2023).

En la leishmaniosis cutánea aproximadamente un 95 % de los casos se registran en las Américas, Oriente Medio, la cuenca del Mediterráneo y Asia central, concentrándose el 80 % en la región del Mediterráneo Oriental. Al respecto, más del 85 % de los casos en el año 2018 se presentaron en Afganistán, Bolivia, Argelia, Brasil, Colombia, Iraq, Irán, Pakistán, República Árabe Siria y Túnez (OMS, 2023).

En la leishmaniosis mucocutánea más del 90 % de los afectados se reportan en Brasil, Bolivia, Etiopía y Perú (OMS, 2023).

En relación a la coinfección con *Leishmania* y VIH se han registrado tasas elevadas en Brasil, Etiopía y el estado indio de Bihar (OMS, 2023).

4.3.1 Distribución de Leishmaniosis en las Américas. Los casos humanos de leishmaniosis en las Américas se han presentado desde Estados Unidos hasta el norte de Argentina, a excepción de Chile, siendo en el año 2018 el primer caso humano de leishmaniosis visceral notificado por Uruguay (OPS, 2019). La leishmaniosis visceral en las Américas es endémica en 13 países, y en Brasil se registra el mayor número de casos. En el año 2019 el 97 % de los reportes estuvieron concentrados en Brasil con 2529 casos y los restantes en Argentina (9), Colombia (11), Bolivia (1), Honduras (3), Guatemala (1), México (1), Venezuela (23), Paraguay (22) y Uruguay (3) (OPS/OMS, 2020). La leishmaniosis visceral en este continente se presenta en diferentes escenarios epidemiológicos: con transmisión esporádica (Costa Rica, Guatemala, Honduras, Bolivia, Nicaragua, México, El Salvador y Uruguay), con transmisión estable (Venezuela y Colombia), y con transmisión en expansión (Brasil, Argentina y Paraguay) (OPS, 2019).

En la leishmaniosis visceral del Nuevo Mundo el agente causal es *L. infantum*, y la enfermedad es similar cuando se presenta clínicamente a la ocasionada por *L. infantum* en el Viejo Mundo (OMS, 2010).

En el año 2004 en Argentina en la frontera con Paraguay se halló *Lu. longipalpis*, el vector más relevante de leishmaniosis visceral (Salomón et al., 2011). En el año 2006 se diagnosticó en la ciudad de Posadas (Misiones) el primer caso autóctono de leishmaniosis visceral humano, en un niño de 8 años, al constatar que coexisten el parásito, el reservorio y el vector *Lu. longipalpis* encontrado en el patio trasero de su casa y de esta manera se confirma la transmisión de leishmaniosis visceral en Argentina (Salomón et al., 2008).

Luego de la distribución en Paraguay, en las provincias de Corrientes, Misiones, Entre Ríos en Argentina y en Brasil, produciendo múltiples casos urbanos en caninos y humanos, alcanzó a nuestro país (Ministerio de Salud Pública, 2019; Oddone Costanzo, 2012; Salomón et al., 2008). En el año 2010, se notificó en Uruguay la presencia de dos flebótomos machos de *Lu. longipalpis*, uno en la jaula de monos aulladores negros (*Alouatta caraya*) en el Zoológico de Salto, y el otro en un gallinero de una casa urbana ubicada en Bella Unión (departamento de Artigas). Esta es la primera notificación en el Uruguay de un flebotomino en los últimos 80 años (Salomón et al., 2011). En el año 2015 se describieron los primeros casos de leishmaniosis por *L. infantum* en caninos de la zona de Arenitas Blancas en el departamento de Salto. En este contexto con la presencia del vector y perros positivos a *L. infantum* se creó conveniente realizar un estudio sobre leishmaniosis visceral en la ciudad de Salto y Paysandú. De esta manera, Uruguay se adhiere a un proyecto de investigación en el que formaron parte Brasil, Argentina y Paraguay. El proyecto se tituló Abordaje de la Emergencia y Dispersión de la Leishmaniasis en Uruguay, en la cual participaron varias instituciones como el Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca, el Ministerio de Salud Pública, la Comisión de Zoonosis, la Universidad de la República y el Instituto Pasteur (Hernández, 2017). Con la finalidad de llevar a cabo el estudio mencionado, las ciudades de Salto y Paysandú se dividieron en cuadrantes y en cada uno de ellos se seleccionó la vivienda a muestrear correspondiente al mejor escenario epidemiológico. Se seleccionaron 60 lugares en cada departamento, y en el peridomicilio se colocaron trampas de luz tipo CDC durante tres noches seguidas con el objetivo de capturar los vectores. En los caninos pertenecientes o linderos a la vivienda seleccionada se realizó el análisis de la sangre de cinco de ellos, para el diagnóstico de *Leishmania* con la finalidad de complementar el trabajo. En el periodo de noviembre-diciembre

del año 2015 se estudiaron 300 caninos en total en la ciudad de Salto, y se hallaron tres positivos al test de inmunocromatografía que utiliza el antígeno rk39 (Hernández, 2017).

Posteriormente, durante el periodo de diciembre de 2015 y enero de 2016, las inundaciones y las consecuencias ocasionadas por el desborde del río Uruguay afectaron la ciudad de Salto. Esta situación favoreció el acúmulo de una gran cantidad de desechos que podían actuar como criadero de los flebótomos, y sumado a la presencia de leishmaniosis visceral y al desplazamiento de los caninos llevó a que el Ministerio de Salud Pública diera a conocer la resolución de la emergencia sanitaria del departamento por ciento ochenta días (Hernández, 2017).

Entre los años 2018 y 2019, se notificaron los dos primeros casos humanos de leishmaniosis visceral en el departamento de Salto, resultando una persona fallecida (Ministerio de Salud Pública, 2019). En el año 2022 se confirma por parte del Ministerio de Salud Pública el noveno caso de leishmaniosis visceral humana en la ciudad de Salto ("Salud Pública confirmó noveno caso de leishmaniasis visceral", 2022).

4.4 Etiología

Las leishmaniosis son parasitosis causadas por varias especies de *Leishmania*, siendo estos protozoarios del orden Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae y género *Leishmania* (García-Almagro, 2005). Cerca de 30 especies han sido identificadas, siendo considerados patógenos para los mamíferos al menos 20 de estos protozoarios. El género *Leishmania* incluye dos subgéneros, *Leishmania* y *Viannia*, que según el lugar en el que se desarrollan en los vectores se los puede diferenciar en un subgénero o en el otro. Las especies del subgénero *Viannia* pueden desarrollarse en el intestino medio y en el intestino posterior (desarrollo peripilórico), mientras que, en el segmento del tubo digestivo anterior al píloro, que se localiza en la unión del intestino medio y el intestino posterior corresponde al lugar donde evolucionan en los vectores las especies del subgénero *Leishmania* (desarrollo suprapilórico), (Iowa State University, 2009; OMS, 2010). En la Tabla 1 se representa como se divide el género *Leishmania* en dos subgéneros, las distintas especies, su localización geográfica en el Viejo Mundo o en el Nuevo Mundo y el tipo de leishmaniosis que causan.

Tabla 1

Clasificación taxonómica de las especies de *Leishmania*, su localización geográfica y el tipo de leishmaniosis que causan

Subgénero	<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. (Viannia)</i>	<i>L. (Viannia)</i>
Viejo Mundo	<i>L. donovani</i>	<i>L. major</i>		
	<i>L. infantum</i>	<i>L. tropica</i>		
		<i>L. aethiopica</i>		
		<i>L. infantum</i>		
Nuevo Mundo	<i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i>
		<i>L. mexicana</i>	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. panamensis</i>
		<i>L. venezuelensis</i>	<i>L. panamensis</i>	
		<i>L. amazonensis</i>	<i>L. shawi</i>	
			<i>L. naiffi</i>	
			<i>L. lainsoni</i>	
			<i>L. lindenbergi</i>	
			<i>L. peruviana</i>	
Tipo de Leishmaniosis	Visceral	Cutánea	Cutánea	Mucosa

Nota: Fuente Adaptado de Organización Mundial de la Salud (OMS), 2010

Leishmania es un parásito dimorfo, en su ciclo biológico se presenta bajo dos formas: promastigote que mide entre 10 a 14 micras de longitud por 2-3 micras de ancho, alargado, extracelular, y por medio de un flagelo posee la capacidad de moverse en el intestino de los vectores. La otra forma amastigote no posee flagelo libre, es redondeado, intracelular, mide entre 2 y 5 micras, y se replica principalmente en los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. Las dos formas del protozooario se dividen por fisión binaria y presentan una única mitocondria modificada que se conoce como Kinetoplasto (García-Almagro, 2005; OPS, 2019).

Uno de los métodos de identificación de las especies de *Leishmania* es el análisis electroforético de las isoenzimas, cuyas desventajas son que requieren obtener un aislamiento de los parásitos mediante cultivo y el pequeño número de centros que trabajan con la tipificación isoenzimática. También puede ser utilizada para la identificación técnicas moleculares como la reacción en cadena de la Polimerasa (PCR). Es primordial identificar a los parásitos en cada foco en particular, ya que esto influye en poder comprender mejor la epidemiología, tratamiento y control de la enfermedad (OMS, 2010).

4.5 Vector

Los flebótomos forman parte de la clase Insecta, orden Diptera, familia Psychodidae, subfamilia Phlebotominae, son pequeños dípteros hematófagos con gran relevancia e impacto en la salud pública mundial por actuar como vectores de parásitos del género *Leishmania* (OPS, 2019; Ríos Yuil y Sousa, 2010). Únicamente 93 son probables vectores de *Leishmania*, de las 800 especies aproximadas de flebotomíneos que existen (OMS, 2010). La leishmaniosis en el Viejo Mundo es transmitida por vectores del género *Phlebotomus*, mientras que la transmisión por insectos del género *Lutzomyia* ocurre en el Nuevo Mundo. Los miembros de la subfamilia Phlebotominae se encuentran tanto en las regiones tropicales como subtropicales (OMS, 2010; OPS, 2019; Ríos Yuil y Sousa, 2010).

La biología de las diversas especies de flebótomos se presenta de forma compleja, siendo notable las diferencias entre una especie y otra (OPS, 2019). Los vectores se pueden clasificar como permisivos cuando permiten el crecimiento de más de una especie de *Leishmania* o específicos al permitir el crecimiento de una sola especie (OMS, 2010). Existen factores que influyen en la capacidad de una especie de flebótomo para comportarse como vector y está relacionada a la propiedad del promastigote de adherirse al intestino del flebótomo mediante los lipofosfoglicanos de su pared, de esta manera evitar ser eliminado con las heces. Otro factor, es la capacidad de resistencia del protozoario a la acción de las enzimas digestivas que se producen en el intestino del insecto y de esta forma completar el ciclo de desarrollo hasta la fase de promastigote metacíclico, siendo esta la única que posee la posibilidad de infectar a los hospedadores vertebrados (Gálvez Esteban, Gómez Molinero y López De Felipe, 2020; OMS, 2010).

4.5.1 Morfología. Los flebotomíneos son pequeños insectos, con una longitud de entre 2 y 3 mm y un aspecto característico que permite diferenciarlos de los demás integrantes de este grupo de artrópodos. Presentan un color variable desde casi blanco hasta casi negro, y están cubiertos por muchos pelos. Poseen patas muy largas, y un aspecto giboso ya que la cabeza se encuentra implantada algo inferior en el tórax. Las alas lanceoladas de similar longitud que el cuerpo y cuando están en reposo quedan abiertas sobre el tórax en forma de “V” (Figura 1). El dimorfismo sexual es marcado, en la cual los machos poseen una modificación de los últimos segmentos denominada genitalia externa, que utiliza para sujetar a la hembra en la cópula (Killick-Kendrick, 1999; Lucientes et al., 2005; Maroli, Feliciangeli, Bichaud, Charrel y Gradoni, 2013).



Figura 1. Hembra alimentada de *Phlebotomus perniciosus* descansando. Reproducido de Gálvez, R., Montoya, A., Fontal, F., Martínez De Murguía, L., y Miró, G. (2018). Controlling phlebotomine sand flies to prevent canine *Leishmania infantum* infection: A case of knowing your enemy. *Res Vet Sci.* 121, 94-103.

4.5.2 Ciclo de vida. Los flebotómos presentan una metamorfosis completa (holometábolo), que consta de cuatro etapas de desarrollo: huevo, larva (cuatro estadios), pupa y adulto (Figura 2). Los insectos que eclosionan de los huevos puestos por las hembras presentan una morfología diferente a los adultos, y se denominan larvas. Estas larvas poseen un aspecto vermiforme, se desarrollan en el medio terrestre y a través de un aparato bucal masticador se alimentan de materia orgánica. Para llegar a su completo desarrollo las larvas requieren mudar tres veces, luego se transforman por medio de un proceso de pupación, en el cuál no se alimentan y en el que ocurre una gran reorganización interna hasta llegar a insectos adultos alados. Los periodos no son exactos para el desarrollo de las diferentes fases, ya que dependen de las condiciones ambientales como temperatura y humedad. Con frecuencia los huevos en el laboratorio eclosionan en 7 a 10 días, el desarrollo larvario tarda 3 semanas como mínimo antes de convertirse en pupas y los adultos salen al cabo de 10 días. Los flebotomíneos adultos en la naturaleza se reproducen en madrigueras de ratas o conejos y al pie de árboles y de arbustos. Los huevos, larvas y pupas no son acuáticos y crecen en ambientes húmedos y ricos en materia orgánica (Lucientes et al., 2005; Maroli et al., 2013; OMS, 2010; Volf y Volfova, 2011).

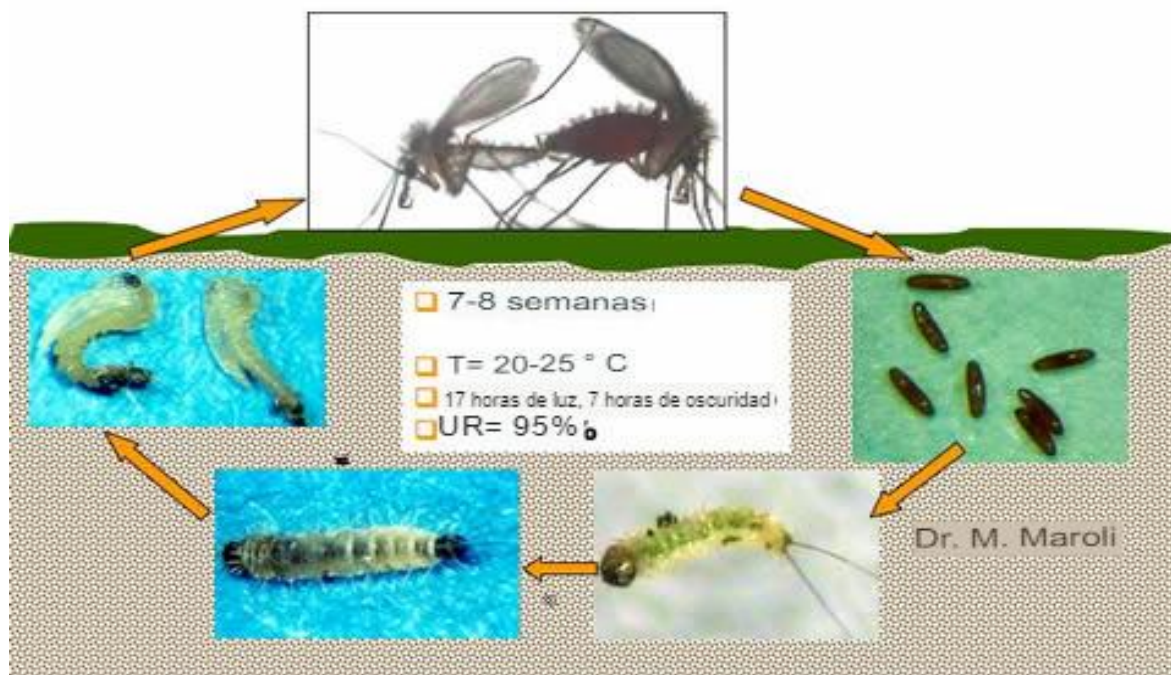


Figura 2. Ciclo biológico del flebótomo. Reproducido de Grupo de Estudio de la Leishmaniosis Canina (G.S.L.C) (s.f).

4.5.3 Comportamiento de apareamiento. Las hembras de flebótomos al encontrarse con un hospedador, succionan sangre, y a su vez eliminan unas feromonas que estimulan la venida de otros ejemplares para alimentarse y a los machos para asegurar la fecundación (Lucientes, et al., 2005). Los flebótomos además de las feromonas reconocen a su pareja por el canto del macho, que ocurre durante el cortejo debido a la vibración de las alas (Oliveira et al., 2001b). El comportamiento conocido como “lekking” se produce en los machos de ciertas especies como *Lu. longipalpis*, *Lu. migonei* y *P. argentipes* y consiste en esperar en el reservorio a que las hembras vengan a alimentarse para realizar el cortejo (OMS, 2010).

4.5.4 Alimentación. Los flebótomos adultos poseen una estructura bucal de tipo cortador chupador, presentando los machos un aparato bucal que se encuentra con poco desarrollo para perforar la piel. Por este motivo, en la transmisión de la enfermedad los flebótomos machos no forman parte de la misma (Lucientes et al., 2005; OMS, 2010). Los machos y las hembras ingieren fuentes naturales de azúcar como la savia de las plantas o los azúcares obtenidos de la producción de otros insectos caso de los áfidos y cóccidos (pulgones), que les proporcionan energía requerida para su supervivencia (Lucientes et al., 2005), siendo a su vez, relevante en el desarrollo de *Leishmania* en su intestino (OMS, 2010). Para que se desarrollen los huevos las hembras requieren alimentarse de sangre, por lo tanto, al cortar la piel producen rotura de capilares y generan pequeños charcos de sangre de donde aspiran directamente (Lucientes et al., 2005; OMS, 2010). Ciertas especies

presentan autogenia, es decir pueden producir el primer lote de huevos sin requerir alimentarse de sangre (El Kammah, 1973). Un factor que puede incrementar la eficacia de la transmisión del protozoario se debe a que los flebótomos infectados presentan dificultad para alimentarse de sangre y con frecuencia intentan varias veces al ingerir cantidades inferiores a lo normal. Se cree que la causa de este comportamiento está relacionado al daño que ocasiona el parásito a la válvula estomodeal ubicada en el intestino medio, lugar en el cual se supone que los promastigotes metacíclicos son regurgitados hacia la piel del hospedero vertebrado (Killick-Kendrick, 1999; OMS, 2010).

Las preferencias de los flebótomos por diferentes vertebrados dependen de la especie y de los hospedadores disponibles. En *Lu. longipalpis* se ha observado que si pueden elegir prefieren al perro en lugar de otros como por ejemplo el ser humano (Lucientes et al., 2005; OMS 2010). Los flebótomos al alimentarse introducen saliva y proteofosfoglicanos en el hospedero, que se cree forman parte del establecimiento de *Leishmania* en la piel de los vertebrados (OMS, 2010; Titus y Ribeiro, 1988). Sin embargo, en muchas picaduras por flebótomos libres de *Leishmania* se generan títulos de anticuerpos contra las proteínas de la saliva y esto podría alterar el curso de infecciones posteriores (OMS, 2010).

4.5.5 Oviposición. El número de huevos depositados puede alcanzar a 200, dependiendo de la cantidad de sangre ingerida (OMS, 2010). Las hembras de algunas especies son gonotrófica concordantes, en la cual los ovarios adquieren el desarrollo con una ingesta única de sangre y se alimentan solo una vez por cada lote de huevos. En cambio, otras especies son gonotrófica discordantes y pueden alimentarse de sangre más de una vez en diferentes días, como por ejemplo *Lu. longipalpis*. En este sentido, los vectores gonotróficos discordantes tienen contactos más a menudo con los hospedadores vertebrados, aumentando de esta manera la eficacia de transmisión de la leishmaniosis (Killick-Kendrick, 1999; OMS, 2010).

4.5.6 Actividad y dispersión. Los flebótomos presentan actividad y pueden picar a temperaturas que se encuentran entre 15 y 28 °C, y una humedad que oscila entre 60 y 100 %. Por lo tanto, poseen actividad crepuscular o nocturna, momentos en que la temperatura baja y la humedad del ambiente sube, sin embargo, algunas especies pueden picar durante el día (Killick-Kendrick, 1999; Lucientes et al., 2005). Los flebótomos poseen un vuelo silencioso y avanzan dando pequeños saltos (Killick-Kendrick, 1999). La velocidad de vuelo de 1 m/s, es inferior a la que poseen los mosquitos. Cuando la velocidad del viento es superior a esta cifra los flebótomos no pueden volar, limitando su distancia de dispersión y como la velocidad del viento se incrementa a mayor altura, los vectores tienden a volar cerca del suelo (OMS, 2010). Su rango de vuelo es muy corto, aproximadamente de 300 m, por lo que su actividad generalmente se restringe a la vecindad de los sitios de reproducción de las larvas (Maroli et al., 2013). Los flebótomos durante el día reposan en lugares frescos y húmedos, como dormitorios, cuevas, rocas o suelo, fisuras de paredes, vegetación densa, huecos de árboles y contrafuertes, nidos de aves, termiteros, madrigueras de roedores y otros mamíferos. Las hembras de la mayor parte de las especies son exófagas, es decir pican en el exterior de las casas y exófilas al reposar fuera de las casas durante la maduración de los huevos, por tales motivos no se puede controlar con eficacia por medio de la fumigación doméstica con

insecticidas. A diferencia, las especies endófilas (que se encuentran reposando dentro de las casas durante la maduración de los huevos) pueden ser controladas de esta forma (Killick-Kendrick, 1999; OMS, 2010).

4.6 Reservorios

Los animales que mantienen al parásito en la naturaleza son considerados como reservorios y por lo tanto dan lugar a que los flebótomos se infecten de ellos y de esta manera pueda mantenerse el ciclo de transmisión. Usualmente para cada especie de *Leishmania* hay un reservorio principal, pero otros animales de la misma área pueden resultar también infectados y transformarse en hospedadores secundarios (OPS, 2019).

La presencia de infección por *Leishmania* en una especie de mamíferos, no señala precisamente que sea un reservorio. Es necesario demostrar que la población de parásitos depende de ese mamífero para incriminar un hospedero como reservorio (OMS, 2010; OPS, 2019). *L. infantum* puede parasitar a los humanos y a otros animales, pero existen condiciones que transforman a los perros en el reservorio por excelencia de este parásito (Ministerio de Salud Pública, 2019). Entre esas condiciones se destacan: 1) En las áreas urbanas y periurbanas los caninos están presente en muy alto número (Ministerio de Salud Pública, 2019); 2) su longevidad, proporciona una fuente primordial de alimentación al flebótomo (OMS, 2010); 3) el vector *Lu. longipalpis* parece tener preferencia alimentaria por los caninos en las áreas urbanas (Lucientes, et al., 2005; Ministerio de Salud Pública, 2019); 4) la duración de la infección en los caninos es prolongada, incrementando de esta manera las posibilidades de transmisión (Hernández, 2017); 5) la gran cantidad en el tejido dérmico de amastigotes de *L. infantum* que hace factible la infección del vector (Ministerio de Salud Pública, 2019).

Por lo dicho anteriormente, el principal reservorio de *L. infantum* es el perro infectado, aún con o sin presencia de signos clínicos (Moreno y Alvar, 2002; OPS, 2019).

En Europa la dinámica de los reservorios de *Leishmania* es compleja, ya que existe evidencia acumulada de que las infecciones por *L. infantum* no se restringe a los perros, sino que además afecta a otras especies de animales. Por lo tanto, esto podría expandir el reservorio potencial y generar gran preocupación para la salud pública y veterinaria (Cardoso, Schalling, Persichetti y Pennisi, 2021). Ha sido notificada en varios países europeos, latinoamericanos y asiáticos la infección de gatos domésticos por *L. infantum* (Chatzis et al., 2014). Además de los perros, el grupo más relevante afectado por la leishmaniosis, lo constituye la población felina. Especialmente donde la mayor parte de los perros están protegidos contra las picaduras de flebótomos y, con frecuencia también por vacunación, los gatos podrían jugar un rol epidemiológico debido a su alto número y al uso limitado en esta especie animal de ectoparasiticidas efectivos contra las picaduras de flebótomos. De los animales domésticos, en especial los felinos, generan preocupación debido al estrecho contacto con el hombre (Cardoso et al., 2021). La importancia de los gatos como reservorio de *Leishmania* y no solamente como hospedador accidental estaría ganando cada vez más terreno (Soares, Duarte, y Sousa, 2016). Existe además preocupación de que los caballos puedan ser un reservorio más potencial de *L.*

infantum, ya que se han notificado números cada vez mayores de infecciones con enfermedades manifiestas (Cardoso et al., 2021; Gazzonis et al., 2020). Según Cardoso et al. (2021) es importante llevar a cabo estudios con la finalidad de saber si la gran cantidad de hospedadores distintos de los perros son potenciales reservorios y puedan contribuir a la transmisión de *L. infantum* a otros animales y humanos. En este sentido, los estudios podrían ayudar al desarrollo de medidas eficaces de prevención y control.

4.7 Ciclo biológico

El ciclo biológico de *L. infantum* se representa en la Figura 3. *Leishmania* lleva a cabo parte de su ciclo de vida en el sistema digestivo del flebótomo que culmina con la formación del promastigote (forma flagelada) y en el hospedador vertebrado dentro de las células del sistema reticuloendotelial, principalmente en los macrófagos, donde adquiere la forma amastigote sin flagelo libre (Alvar Ezquerro, 2001).

La saliva junto con los promastigotes que se encuentran en la probóscide se inoculan cuando un flebótomo parasitado succiona sangre de un vertebrado (Schlein, 1993). El protozooario en los capilares cutáneos del hospedador vertebrado es fagocitado y en el interior del macrófago el promastigote se transforma en amastigote. El macrófago engloba al parásito en una vacuola parasitófora para tratar de eliminarlo a través de una cascada de metabolitos derivados del oxígeno, entre los que se encuentra el óxido nítrico y la liberación de hidrolasas lisosomales y todas estas moléculas son secretadas en el espacio intravacuolar. Pero, *Leishmania* podría ser capaz de evadir esas reacciones del macrófago para vivir y multiplicarse por fisión binaria en su interior. La progresión de la enfermedad depende de la eficacia de la respuesta inmunológica y de la virulencia de este parásito. Cuando *Leishmania* sobrevive, los macrófagos parasitados pueden ser succionados por otro flebotomino, en cuyo intestino se liberan los amastigotes y se transforman en promastigotes. Estos se multiplican por fisión binaria, luego de varios días logran la capacidad infectiva (metaciclologénesis), y ya próximo a la probóscide quedan dispuestos para ser inoculados y cerrar el ciclo (Alvar Ezquerro, 2001; Kamhawi, 2006; Sánchez-Saldaña, et al., 2004).

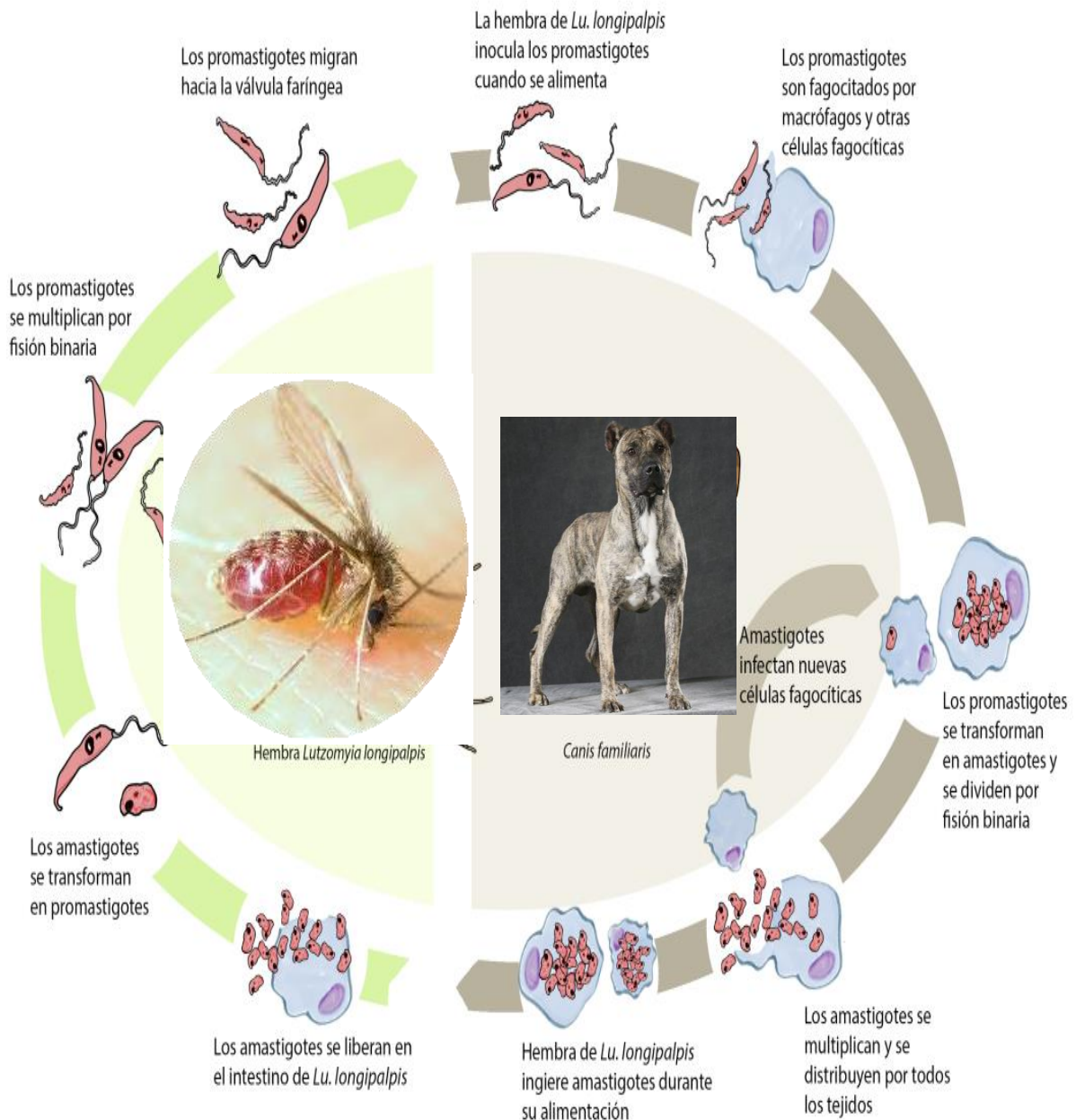


Figura 3. Ciclo de vida de *L. infantum*. Adaptado de Harhay, M. O., Olliaro, P. L., Costa, D. L., y Costa, C. H. N. (2011). Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. *Trends Parasitol*, 27 (9), 403-409. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S147149221100064X?via%3Dihub>

4.8 Aspectos epidemiológicos

La leishmaniosis presenta una epidemiología que implica una red dinámica de interacciones complejas entre *Leishmania*, los vectores y los hospedadores susceptibles (Dantas-Torres, 2007). Los componentes como las características de la especie del parásito, la ecología de los lugares de transmisión, la exposición de los humanos y perros susceptibles al parásito son factores epidemiológicos determinantes a considerar en la implementación de los programas de control (Bastidas, 2019).

4.8.1 Cambios medioambientales. En la mayor parte de los lugares endémicos la leishmaniosis se caracteriza por una distribución irregular con focos de transmisión. Esto se debe a factores microecológicos que afectan al parásito, al vector y al reservorio. De acuerdo a la epidemiología en particular de cada foco, los cambios de esos factores, ya sean naturales o inducidos por el ser humano, pueden incrementar o reducir la incidencia de la leishmaniosis (OMS, 2010).

Los cambios ambientales que pueden alterar en líneas generales la incidencia de la leishmaniosis incluyen la urbanización, el establecimiento de explotaciones agrícolas, la domesticación del ciclo de transmisión y los asentamientos en zonas boscosas. La transmisión de esta enfermedad puede disminuir en algunas situaciones como frente a la deforestación y la destrucción de la naturaleza, sin embargo, en otros casos estas acciones parecen haber incrementado la infección en los seres humanos (OMS, 2010; OMS, 2023).

Se ha sugerido que el cambio climático causado por el calentamiento global puede afectar la distribución y la carga de la leishmaniosis. Se espera que, mediante varios mecanismos, el calentamiento global y la degradación de la tierra afecten la epidemiología de esta enfermedad. Los cambios en las condiciones climáticas como la temperatura, precipitaciones y humedad pueden generar importantes efectos en los flebótomos y los reservorios, modificando su distribución e influyendo en el tamaño poblacional y en su supervivencia (OMS, 2010; OMS, 2023). La extensión de las temporadas de reproducción de los flebótomos podría ser causada por el aumento de las temperaturas promedio (Gramiccia y Gradoni, 2005). A su vez, cambios pequeños de temperatura pueden generar importantes efectos en el desarrollo de los promastigotes de *Leishmania* en los vectores haciendo posible la transmisión en lugares no endémicos a leishmaniosis. Por otro lado, el hambre, la sequía y las inundaciones causadas por el cambio climático pueden producir desplazamientos masivos y migración de los seres humanos hacia zonas con transmisión de la enfermedad (OMS, 2010; OMS, 2023).

4.8.2 Comportamiento humano. La leishmaniosis humana se la relaciona a la costumbre de tener perros y otros animales domésticos dentro de las casas, ya que los perros son los reservorios de *L. infantum*, y además atraen a los vectores, especialmente a *Lu. longipalpis*. Otro factor de riesgo importante pueden ser los gallineros cerca de las casas, al ser un gran lugar de alimentación, cría y reposo de *Lu. longipalpis* e incrementa de esta manera el contacto de los vectores con el perro y los humanos. Además, en determinados contextos, los pollos atraen a animales carnívoros salvajes que se cree constituyen los reservorios selváticos de la leishmaniosis visceral (OMS, 2010).

La migración y la introducción de seres humanos en áreas endémicas se pueden relacionar a las epidemias de leishmaniosis visceral y cutánea ocurridas en el Viejo Mundo y el Nuevo Mundo (OMS, 2010; OMS, 2023). La creación de nuevos proyectos como la construcción de carreteras, búsqueda de petróleo, agricultura, riego, minería, desarrollo forestal, turismo, actividad militar y guerras pueden llevar a los humanos a otros territorios donde la enfermedad es endémica, y de esta forma favorecer el contacto con los vectores e incrementar las tasas de infección (Desjeux, 2004).

Las deficiencias nutricionales en humanos podrían aumentar el riesgo de que la infección avance hacia la leishmaniosis visceral clínicamente manifiesta (OMS, 2010; OMS, 2023).

4.8.3 Factores relacionados al reservorio. El traslado de los perros entre diferentes áreas geográficas sin las medidas correspondiente de prevención puede incrementar el riesgo de extensión de la enfermedad. La mayor parte de los perros infectados en zonas no endémicas vienen de áreas endémicas o han viajado a estas zonas. A su vez, se han incrementado los casos de leishmaniosis visceral canina en varios países del norte de Europa, particularmente esto es debido al aumento de los viajes de muchos perros tanto dentro como fuera de las zonas endémicas (Baneth et al., 2008; Solano-Gallego, 2013).

En caninos una dieta deficiente prolongada en el tiempo, continuas situaciones de estrés, uso excesivo de medicamentos, y un estado emocional desequilibrante, como por ejemplo animales en jaulas, hacinados, abandonos de los dueños, e infecciones frecuentes, pueden causar alteraciones del sistema inmunitario. A su vez, al encontrarse disminuida la capacidad de este sistema es más probable la ocurrencia de enfermedades como la leishmaniosis (Vera López, s.f.).

4.8.4 Factores socioeconómicos. El riesgo de leishmaniosis se incrementa con la pobreza. Las viviendas y las condiciones sanitarias peridomésticas precarias, la ausencia o la incorrecta gestión de eliminación de los desechos pueden aumentar los lugares de cría y reposo de los flebotomíneos, lo que puede llevar a la transmisión de la enfermedad a los perros y los humanos (OMS, 2010; OMS, 2023).

4.8.5 Transmisión. Los flebótomos son los únicos vectores comprobados que transmiten *Leishmania*. Sin embargo, se han descrito otras formas de transmisión en perros (Dantas-Torres et al., 2010). Los modos de transmisión no vectoriales probados pueden incluir la transmisión transplacentaria (Boggiatto et al., 2011), venérea (Silva et al., 2009), y por transfusión de sangre (de Freitas, Melo, da Costa-Val, Marques Michalick, 2006). A su vez, se han planteado otras vías, no probadas, como ser la transmisión por otros artrópodos, caso de garrapatas y pulgas (Coutinho et al, 2005; Coutinho y Linardi, 2007) y de forma directa de perro a perro por medio de mordeduras o heridas. Esto podría explicar la presencia de casos ocurridos en Estados Unidos y Canadá (Duprey et al., 2006).

4.9 Patogenia

Cuando el vector se alimenta, introduce saliva con los promastigotes de *Leishmania* que pasan a la piel del hospedero vertebrado. Las sustancias tensioactivas de la saliva de los flebótomos, en especial el maxadilán, causan alteraciones como el incremento de la difusión de los protozoarios, extravasación de sangre y la quimiotaxis de los macrófagos. Luego se produce la fagocitosis de los promastigotes por los macrófagos, se transforman en amastigotes y se replican en los fagolisosomas que los separan de los mecanismos de defensa de las células del hospedero. Cuando se rompe el macrófago, los amastigotes liberados penetran en otras células del hospedero y se diseminan desde el lugar de la inoculación. Se distribuyen por todo el cuerpo del hospedero, pero se localizan particularmente en los órganos hemolinfáticos como el bazo, nódulos linfáticos, médula ósea, e hígado; también en zonas dérmicas y así conformar una infección sistémica (Alvar Ezquerro, 2001; Baneth y Solano-Gallego, 2012).

No todos los perros infectados con *Leishmania* desarrollan la enfermedad clínica. Varios factores podrían estar implicados en que un perro se presente clínicamente enfermo o asintomático. Probablemente los factores más relevantes sean la respuesta del sistema inmune y la genética, pero además puede estar implicado el sexo, la edad, el estado nutricional, la carga parasitaria, la virulencia de la cepa de *Leishmania*, la presencia de infecciones previas o enfermedades concomitantes (Solano-Gallego et al., 2009).

Los caninos que se consideran clínicamente resistentes son aquellos capaces de eliminar el parásito o restringir la infección y permanecer subclínicos y los que desarrollan la enfermedad posterior a la infección serían los susceptibles (Baneth y Solano-Gallego, 2012). Sin embargo, factores como la inmunosupresión o las enfermedades concomitantes podrían romper el equilibrio y llevar al desarrollo de la enfermedad clínica en los perros haciendo que la infección subclínica no sea necesariamente permanente (Baneth et al., 2008; Baneth y Solano-Gallego, 2012).

En la infección por *L. infantum* los perros presentan un espectro de respuestas inmunitarias innatas y adquiridas (Cabral et al., 1998). La primera barrera de defensa que encuentran los parásitos de *Leishmania* cuando ingresan al hospedador es la respuesta inmunitaria innata (Baneth y Solano-Gallego, 2012). En relación a esta, el sistema del complemento es uno de los componentes más importante, presenta funciones variadas, siendo capaz de activar la inflamación como mecanismo de respuesta a una infección, potencia la fagocitosis y puede desplegar el sistema de lisis de patógenos por medio del complejo de ataque a la membrana (Solano-Gallego, 2013). Por su parte, para lograr evadir la respuesta inmunitaria y multiplicarse de manera intracelular en el hospedero vertebrado las especies de *Leishmania* han desarrollado diferentes mecanismos. En este sentido, se ha reconocido la alteración del sistema del complemento mediante la fosforilación de algunas moléculas (C3, C5 y C9) y de esta forma inactivar la vía del complemento. Otros mecanismos que presenta *Leishmania* para evadir el sistema de complemento es que el complejo de ataque a la membrana (C5b-C9) no se deposite en la superficie del parásito e inhabilita la capacidad de producir lisis y a través de la catálisis y conversión de la proteína C3b en C3bi que actúa como opsonina y de esta manera atrae a los macrófagos con el objetivo de infectarlos (Bogdan y Rölinghoff, 1998; Solano-Gallego, 2013). Además, la evasión a la respuesta inmunitaria puede deberse a la inhibición de la capacidad de la célula del

hospedero para mostrar antígenos de *Leishmania* al sistema inmune. Asimismo, el protozooario puede evitar la creación del fagolisosoma e impedir la secreción de las enzimas líticas por parte de los lisosomas (Bogdan y Röllinghoff, 1998; Olivier, Gregory, y Forget, 2005; Solano-Gallego, 2013).

En el perro y el hombre la resistencia a la infección se encuentra relacionada a la activación de linfocitos T helper 1 (Th1), que secretan principalmente citoquinas como el interferón- γ (IFN- γ), la interleucina (IL-2) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Estos inducen la activación de macrófagos y la estimulación de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) que se encuentra en el interior del macrófago y se encarga de producir óxido nítrico (NO), molécula que posee capacidad leishmanicida (Baneth et al, 2008; Pinelli et al, 1994; Solano-Gallego, 2013).

Mientras que, en el perro susceptible, en el cual se desarrolla la leishmaniosis clínica, el inmunoperfil que se presenta es una combinación mixta Th1/Th2, donde se establece una importante respuesta humoral no protectora y una disminución de la respuesta inmune celular. Los linfocitos Th2 se encargan de secretar IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. En los perros que presentan inmunofenotipo Th1/Th2 ocurre estimulación de la enzima arginasa en el interior del macrófago y produce moléculas denominadas poliamidas que se encargan de llevar a cabo el desarrollo y multiplicación parasitaria (Solano-Gallego, 2013) (Figura 4).

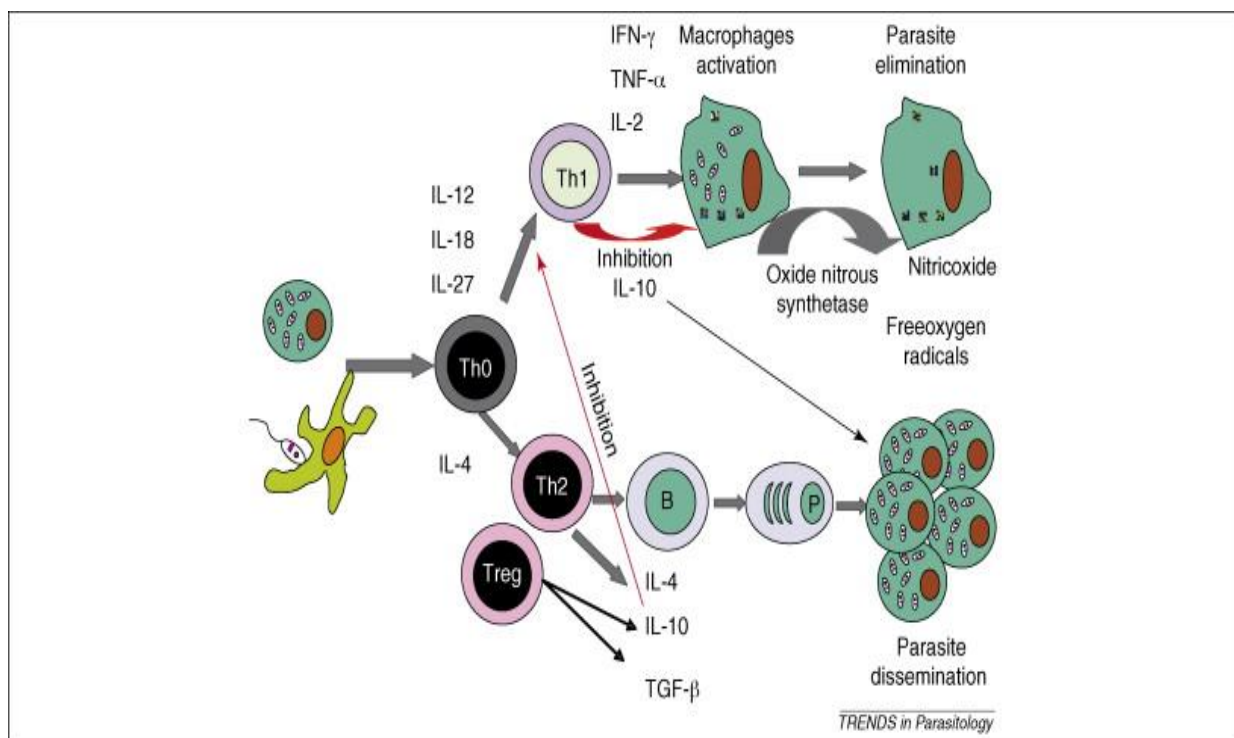


Figura 4. Respuesta inmunitaria de los perros a la infección por *L. infantum*. Los perros resistentes a la infección presentan una respuesta inmunitaria Th1, mientras que los caninos susceptibles a desarrollar la enfermedad clínica poseen un inmunoperfil mixto Th1/Th2 que se inclina en dirección Th2. Reproducido de (Baneth et al., 2008).

4.10 Leishmaniosis canina

La leishmaniosis canina causada por *L. infantum* es una enfermedad zoonótica que puede ser mortal en los perros y que presenta una amplia distribución mundial (Solano-Gallego et al, 2009). Los perros se consideran el reservorio más importante de *Leishmania* para los humanos (Gramiccia y Gradoni, 2005).

Las razas de perros como el cocker spaniel, el bóxer, el pastor alemán y el rottweiler parecen ser más vulnerables al desarrollo de la leishmaniosis (Franca-Silva et al., 2003), mientras que otras razas, como el sabueso ibicenco, en rara ocasión se observa la enfermedad clínica (Baneth et al., 2008). Se cree que la edad es un factor que influye en la presentación de la enfermedad. Se han observado dos picos de prevalencia de la enfermedad, en aquellos perros menores de 3 años y mayores de 8 años. Algunos estudios epidemiológicos no han reportado predisposición de género (Abranches, Silva-Pereira, Conceição-Silva, Santos-Gomes, y Janz, 1991), mientras que en otros los perros machos mostraron una prevalencia mayor de padecer la enfermedad (Zivcinkjak et al., 2005).

4.10.1 Manifestaciones clínicas. Los signos clínicos de la leishmaniosis canina son ampliamente variables debido a las diferentes respuestas inmunitarias del hospedador, a los numerosos mecanismos patogénicos y a los órganos afectados, entre otros factores. Los principales signos clínicos encontrados al examen físico, incluyen lesiones cutáneas, linfadenomegalia generalizada, pérdida de peso progresiva, atrofia muscular, letargo, hepato-esplenomegalia, lesiones oculares, poliuria y polidipsia, epistaxis, onicogrifosis, cojera, vómitos y diarrea (Baneth et al., 2008; Ciaramella et al., 1997; Koutinas et al., 1999; Solano-Gallego, 2013).

4.10.2 Alteraciones clínico-patológicas. En leishmaniosis canina no existen alteraciones clínico-patológicas patognomónicas de la enfermedad. Los resultados de la analítica pueden orientar el diagnóstico de la enfermedad. En las alteraciones hematológicas en los perros se puede presentar una leve a moderada anemia no regenerativa, leve neutrofilia con linfopenia, trombocitopenia y menos frecuente leucopenia o pancitopenia. En las alteraciones del perfil bioquímico se puede observar un leve incremento de la actividad de las enzimas hepáticas, como fosfatasa alcalina (ALP) o alanina-aminotransferasa (ALT). En la bioquímica sérica las alteraciones más frecuentes encontrados en los perros con leishmaniosis son la hiperproteinemia con hiperglobulinemia e hipoalbuminemia. En los perros con leishmaniosis clínica también se pueden presentar alteraciones del urianálisis, siendo la causa más frecuente la detección de proteínas en orina (Baneth y Solano-Gallego, 2012; Petanides et al., 2008; Solano-Gallego, 2013).

4.10.3 Diagnóstico. Las manifestaciones clínicas y alteraciones clinicopatológicas son amplias e inespecíficas, esto hace que el diagnóstico de leishmaniosis canina sea complejo. Para obtener un diagnóstico preciso de leishmaniosis canina con frecuencia se necesita un enfoque integrado que consta de un diagnóstico clinicopatológico, epidemiológico y análisis de laboratorio específicos. Para ayudar a orientar el diagnóstico de esta enfermedad se requiere la historia clínica del paciente, un examen físico completo y pruebas de laboratorio de rutina

como hemograma, perfil bioquímico, urianálisis, así como radiografías o ecografías (Solano-Gallego et al., 2009). Existen diferentes herramientas para el diagnóstico de leishmaniosis visceral en caninos, que consisten principalmente en métodos directos o indirectos. Los métodos directos incluyen el reconocimiento de amastigotes en citologías de lesiones cutáneas o aspirados de ganglios linfáticos, médula ósea o bazo. Asimismo, la presencia de ADN del parásito que puede ser detectado mediante técnicas de diagnóstico molecular como PCR. Además, se puede realizar cultivo de parásitos o xenodiagnóstico (Duthie, Lison y Courtenay, 2018; Solano-Gallego, 2013). Los métodos indirectos son aquellos que utilizan la detección de anticuerpos anti*Leishmania*. Las técnicas más utilizadas son inmunofluorescencia indirecta, ELISA, aglutinación directa e inmunocromatografía (Alvar et al., 2004; Solano-Gallego et al., 2009). En Uruguay, la inmunocromatografía que utiliza el antígeno rk39 es la técnica que se emplea en la investigación de focos y estudios epidemiológicos y a partir de la cual dependiendo de sus resultados se llevarán a cabo las medidas de prevención y control pertinentes (Ministerio de Salud Pública, 2019).

4.11 Tratamiento de la leishmaniosis visceral canina

El tratamiento de los perros con leishmaniosis presenta un éxito menor al observado en los humanos tratados con medicamentos similares, y muchos casos requieren la administración de los mismos durante toda la vida del animal, el cual además con frecuencia presenta recidivas. El tratamiento de los caninos infectados se aplica en gran medida en los países del mediterráneo europeo, siendo su objetivo principal prolongar la vida del animal al disminuir la carga parasitaria y de esta manera reducir los signos clínicos, sin tener la capacidad de producir la cura parasitológica. El tratamiento coadyuvaría con la respuesta inmune celular disminuyendo la carga parasitaria y los amastigotes quedarían bajo presión inmunológica, probablemente en una multiplicación lenta en órganos donde el sistema inmune no tiene fácil acceso. Por lo tanto, los animales tratados se mantienen como fuentes de infección para el vector (OPS, 2019).

Una revisión sistemática de la terapia de la leishmaniosis visceral canina llevada a cabo por el Ministerio de Salud de Brasil, indicaba que la evidencia científica no era suficiente para concluir sobre la eficacia de los distintos fármacos, debido a que los estudios presentaban limitaciones metodológicas. En este contexto, la terapia de los caninos no se recomienda como medida de control para combatir la leishmaniosis visceral canina o humana, hasta que no se encuentre evidencia científica estricta sobre su efectividad a ese nivel. Pero, además si se llegara a la conclusión que esta estrategia tiene impacto en la disminución de los casos de leishmaniosis visceral humana, un programa de tratamiento de todos los perros afectados probablemente no sería práctico por razones económicas y operativas. Al respecto, en una reunión realizada por el Ministerio de Salud de Brasil en el año 2015 varios expertos e investigadores de diferentes sectores de la salud pública y veterinaria encontraron que, con la información científica descrita, no se puede recomendar el tratamiento de la leishmaniosis canina en Brasil como una estrategia de control para fines de salud pública y por lo tanto no aconsejado como parte del programa de vigilancia y control de la leishmaniosis visceral. Sin embargo, este grupo indicó además que el tratamiento de perros con fármacos leishmanicidas no

destinados para tratar la leishmaniosis visceral humana puede aplicarse como medida de protección individual de los caninos. Para ello deben emplearse protocolos de probada eficacia unido a medidas de protección individual como repelentes tópicos durante toda la vida del animal y a criterios para el seguimiento, bajo la responsabilidad del tenedor en su cumplimiento (Ferreira de Lima Junior, 2019; OPS, 2019).

En concordancia con lo expresado anteriormente, una limitación que presenta el tratamiento es la falta de evidencia científica de fármacos que determinen la cura parasitológica de la leishmaniosis canina, por lo tanto, los diferentes protocolos terapéuticos deberían tener como meta la disminución de los signos clínicos y de las anomalías clínico-patológicas, la mejoría del estado inmune y la reducción de la carga parasitaria (Llano, Maidana, Báez, Cabrera y Benítez, 2020). En este sentido, Ribeiro et al., (2018) consideran que, si bien luego de la terapia las recurrencias clínicas en leishmaniosis canina son frecuentes, se puede mejorar la calidad de vida del paciente, elevar la esperanza de vida, y al disminuir la carga parasitaria declinar la infecciosidad a los vectores.

4.11.1 Leishmanicidas y leishmaniostáticos. Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la leishmaniosis canina son antimoniales pentavalentes, miltefosina, paromomicina, las combinaciones de antimoniales pentavalentes o miltefosina con alopurinol, e inmunomoduladores como la domperidona. A su vez, se han probado la pentamidina, marbofloxacin, enrofloxacin, metronidazol, espiramicina y ketoconazol (Reguera et al., 2016; Solano-Gallego, 2013). Tanto la miltefosina como los antimoniales pentavalentes que están integrados por el antimonio de meglumina (Glucantime®) y estibogluconato de sodio (Pentostam®) son fármacos leishmanicidas. En la farmacodinamia de los antimoniales pentavalentes se ha descrito que inhiben la síntesis de adenosina trifosfatasa, bloqueando de forma selectiva la glucólisis y la oxidación de ácidos grasos de *Leishmania*. La farmacocinética de los antimoniales pentavalentes al ser eliminados rápidamente por orina, sería oportuno que la dosis diaria se fraccione cada 12 horas para mantener una concentración efectiva en plasma. La anfotericina, antimicótico poliénico se fija a la membrana celular y forma poros que origina la pérdida de iones, se administra vía intravenosa y los efectos adversos se relacionan a la nefrotoxicidad (Solano-Gallego, 2013).

Por su parte, el alopurinol, análogo estructural de la hipoxantina presenta actividad leishmaniostática por lo que la asociación con otros fármacos podría ser sinérgica. Este frena el crecimiento de *Leishmania* al interferir con la síntesis de ARN e inhibir la traducción de proteínas y su corta vida media conlleva a ser administrado dos a tres veces al día durante largo plazo para mantener bajas las cargas parasitarias, generando de esta manera prevención de la recaída en los caninos (Koutinas et al., 2001; Miró, Cardoso, Pennisi, Oliva y Baneth, 2008; Solano-Gallego, 2013).

Además, se debe considerar que las recaídas evidencian la falta de cura parasitológica siendo necesario nuevos ciclos de tratamiento, al igual que tener presente los efectos tóxicos y la resistencia de los parásitos a los fármacos como limitantes de su uso en la clínica (Miret et al., 2021). Los perros que han sido tratados podrían ser un importante reservorio de parásitos resistentes y, se ha observado resistencia al alopurinol (Yasur-Landau, Jaffe, David, y Baneth, 2016) y al

antimonial pentavalente (Eddaikra et al., 2018). Más recientemente se reconoce que el tratamiento combinado, usando fármacos que presenten diferentes mecanismos de acción, pueden mejorar el resultado del tratamiento y ayudar a combatir la resistencia de los parásitos a los fármacos (Miret et al., 2021).

Un objetivo importante del tratamiento de la leishmaniosis visceral canina es lograr encontrar un fármaco que no se utilice para tratar la leishmaniosis visceral humana debido al riesgo de generar cepas resistentes a los mismos, no cause efectos adversos, disminuya la carga parasitaria y por lo tanto interfiera en la transmisión de parásitos a los flebótomos (Goncalves et al., 2019). En relación al primer aspecto, Brasil en el año 2008 prohibió el tratamiento de la leishmaniosis visceral canina con productos de uso humano o no registrados en el Ministerio de Agricultura, Pecuaria y Abastecimiento (MAPA). Por su parte, para obtener el registro se deben realizar ensayos clínicos controlados, previamente autorizados por el MAPA y aprobación del informe de conclusión mediante nota técnica conjunta elaborada entre dicho ministerio y el Ministerio de Salud. En estas condiciones no existía producto registrado y por lo tanto no se podría tratar. En el año 2016 se registra en Brasil la miltefosina, prescrita y acompañado el uso por un médico veterinario para evaluar y detectar el requerimiento de nuevos ciclos de tratamiento (Ferreira de Lima Junior, 2019).

4.11.2 Inmunomoduladores. La inmunoterapia se considera una buena herramienta frente a la leishmaniosis visceral canina, con la finalidad de restablecer la inmunidad del perro que presenta severas alteraciones, y de esta manera el control parasitario (Roatt et al., 2017). Se basa en la utilización de sustancias o moléculas biológicas como por ejemplo vacunas o inmunomoduladores con el propósito de modular las respuestas inmunitarias y alcanzar el éxito profiláctico o terapéutico (Singh y Sundar, 2014). Los inmunomoduladores que han sido evaluados son el levamisol, la domperidona, las citoquinas y los receptores tipo Toll (Solano-Gallego, 2013). En el caso del levamisol estimula la inmunidad mediada por células, potencia la diferenciación de los linfocitos T, favorece la fagocitosis y la destrucción intracelular de los parásitos (Alvar Ezquerro, 2001).

Los diversos protocolos únicos de inmunoterapia/ inmunoquimioterapia o más frecuentemente combinados con quimioterapia a menudo producen una mejora en las manifestaciones clínicas posibilitando una mayor reducción de la carga parasitaria al estimular el sistema inmunitario frente a la infección por *Leishmania*. Sin embargo, ningún tratamiento ha alcanzado la eliminación del parásito, siendo este el aspecto más negativo y que a su vez promueve el interés en la búsqueda de nuevos fármacos inmunoterapéuticos (Goncalves et al., 2019). La utilización de antígenos de vectores en nuevos protocolos inmunoterapéuticos podría ser una gran estrategia diseñada para bloquear el ciclo biológico de los flebótomos y al mismo tiempo interrumpir la transmisión de *L. infantum* (Graciano et al., 2019). Un tratamiento más integral sería la utilización de antígenos del protozoario de forma combinada con antígenos de flebótomos en una sola formulación y así conducir a la mejora clínica, disminución del riesgo de transmisión y del número de casos de leishmaniosis visceral canina y humana. Sin embargo, esta propuesta inmunoterapéutica aún no ha sido demostrada en caninos (Goncalves et al., 2019).

Otro aspecto a considerar tiene relación a la regulación de las respuestas inflamatoria e inmunitaria. En la prevención del daño en los tejidos y lograr la

homeostasis, la acción de la interleucina- 10 (IL-10) puede inhibir las respuestas inmunitarias e inflamatorias exacerbadas (Saraiva, Vieira y O'Garra, 2020). Por su parte, se ha observado que en infecciones virales la interrupción de la señalización de IL-10 puede conducir al desarrollo de respuestas inmunes adecuadas para el tratamiento (Wilson y Brooks, 2011). En el estudio realizado por Santos et al., (2021) se constató que el receptor soluble de IL-10 (rcasIL-10R1) pudo bloquear la vía de señalización de IL-10 y producir la restauración de la respuesta linfoproliferativa en caninos con leishmaniosis causada por *L. infantum*.

Un enfoque que contribuye a evaluar la inmunomodulación consistió en analizar la capacidad de reprogramar respuestas en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de caninos con leishmaniosis. En este sentido, se analizaron varias proteínas caninas recombinantes (rcalL-12, rcalL-2, rcalL-15 o rcalL-7, rcasIL-10R1 con actividad antagónica) solas y combinadas, y se pudo demostrar que estas últimas mejoraron la respuesta linfoproliferativa. Se observó que las proteínas rcalL-12/rcalL-15 generan una importante respuesta linfoproliferativa, un incremento del factor de transcripción de células T (T-bet) y de interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Por lo tanto, las proteínas rcalL-12/rcalL-15 pueden mejorar la inmunidad celular y ayudar a reprogramar las respuestas inmunitarias, lo que es de gran utilidad para generar tratamientos inmunoterapéuticos efectivos para perros con leishmaniosis canina (Costa et al., 2020).

4.11.3 Terapia de soporte y nutricional. La nutrición y los suplementos nutricionales pueden mejorar la respuesta inmune en perros infectados. En este sentido, se evaluó la administración de un nutraceutico como inmunomodulador en el tratamiento de la leishmaniosis visceral y se observó asociación con la inmunomodulación de la respuesta Th1 y una mejora clínica significativa (Lombardi et al., 2019).

4.11.4 Protocolos de tratamiento. En líneas generales y dependiendo de la respuesta específica al tratamiento y del estado clínico-patológico inicial, la resultante clínica a la terapia puede variar de mala a buena (Ribeiro et al., 2018).

De acuerdo a la guía de LeishVet (2022) para el manejo de la leishmaniosis canina y en especial en referencia al tratamiento recomienda establecer *a priori* una clasificación clínica en función de la gravedad de los signos clínicos y de las alteraciones clínico-patológicas que permitan decidir la terapia a realizar y pronunciar un pronóstico (Tabla 2).

Tabla 2

Estadificación clínica en caninos con signos y/o alteraciones clinicopatológicas como base para recomendar el tratamiento y establecer un pronóstico

Estadios clínicos	Signos clínicos	Parámetros de laboratorio	Serología cuantitativa	Terapia específica o seguimiento	Pronóstico
Estadio 1 Enfermedad leve	Signos clínicos leves como linfadenomegalia localizada y dermatitis papular	Sin observación de alteraciones clinicopatológicas. Perfil renal normal: creatinina < 1,4 mg/dL, no proteinúrico: UPC < 0,5	Negativo a niveles bajos de anticuerpos	Sin evidencias científicas, opciones de tratamiento por definir. Se consideraría monitorear sin tratamiento	Bueno
Estadio 2 Enfermedad moderada	Lesiones cutáneas (dermatitis exfoliativa, úlceras, onicogripos) linfadenomegalia generalizada, reducción del apetito y del peso	Anemia leve no-regenerativa, hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia Subestadio a) Perfil renal normal: creatinina < 1,4 mg/dL, no proteinúricos: UPC < 0,5 b) Creatinina < 1,4 mg/dL, UPC 0,5-1	Niveles de anticuerpos positivos bajos, medios o altos	Alopurinol + Antimoniato de meglumina o Miltefosina Subestadio b) Seguir las pautas de IRIS para la ERC	Bueno a vigilado
Estadio 3 Enfermedad grave	Signos de los estadios 1, 2 y por depósitos de inmunocomplejos (uveítis, glomerulonefritis)	Los descritos en el estadio 2. ERC estadio I de IRIS con proteinuria UPC>1 o IRIS estadio II (creatinina 1,4-2,8 mg/dL)	Niveles de anticuerpos positivos medios o altos	Alopurinol + Antimoniato de meglumina o Miltefosina Seguir las pautas de IRIS para la ERC	Vigilado a pobre
Estadio 4 Enfermedad muy grave	Signos del estadio 3, más tromboembolismo pulmonar, o síndrome nefrótico y enfermedad renal terminal	Los descriptos en estadios 2 y 3. ERC de IRIS estadios 3 (creatinina 2,9-5 mg/dL) y 4 (creatinina >5 mg/dL) o síndrome nefrótico, proteinuria marcada UPC >5	Niveles de anticuerpos positivos medios o altos	Seguir las pautas de IRIS para la ERC	Pobre

Nota: UPC= Cociente proteína: creatinina en orina; IRIS= Sociedad Internacional de Interés Renal; ERC= Enfermedad renal crónica. Adaptado de LeishVet, (2022). *LeishVet Guidelines. Practicalmanagement of canine & feline leishmaniosis*. Recuperado de <https://www.leishvet.org/factsheet/clinical-staging/>

En consideración que los signos renales presentes en los estadios 3 y 4 complejizan la situación, el diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) se realiza teniendo en cuenta los datos clínicos, los valores de creatinina, dimetilarginina simétrica (SDMA), proteinuria renal, densidad de orina y mediante ecografía renal. Luego del diagnóstico de la ERC, el grupo que integra la Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS) recomienda estadificar la ERC en función de la creatinina sérica o la SDMA (lo ideal es ambas) con una subestadificación basada en la proteinuria y la presión arterial (Tabla 3). De esta manera se facilita el tratamiento teniendo en cuenta los estadios de la enfermedad renal (Tabla 4) y a su vez, la estadificación permite lograr un seguimiento adecuado del paciente (International Renal Interest Society, 2023).

Tabla 3

Estadificación de la Enfermedad renal crónica (ERC) en caninos de acuerdo a las concentraciones de creatinina y SDMA en sangre, con una subestadificación basada en la proteinuria y la presión arterial

	Estadio 1 sin azotemia (creatinina normal)	Estadio 2 azotemia leve (creatinina normal o levemente elevada)	Estadio 3 azotemia moderada	Estadio 4 azotemia severa
Creatinina	< 1,4 mg/dL	1,4-2,8 mg/dL	2,9-5,0 mg/dL	> 5,0 mg/dL
SDMA	< de 18 µg/dL	18-35 µg/dL	36-54 µg/dL	> de 54 µg/dL
UPC cociente	Sin proteinuria	<0,2 Proteinuria en el límite 0,2-0,5		Proteinuria >0,5
Presión arterial sistólica en mm Hg	Normotenso <140	Prehipertenso 140-159 Hipertenso 160-179 Hipertenso severo ≥180		

Nota: Adaptado de International Renal Interest Society. (2023). *Diagnosing, Staging, and Treating Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats*. Recuperado de http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Pocket_Guide_to_CKD_2023.pdf

Tabla 4

Tratamiento recomendado en la Enfermedad renal crónica (ERC) de acuerdo al estadio

Estadio 1 sin azotemia (creatinina normal)	Estadio 2 azotemia leve (creatinina normal o levemente elevada)	Estadio 3 azotemia moderada	Estadio 4 azotemia severa
Agua potable disponible todo el tiempo	Igual al estadio 1	Igual al estadio 2	Igual al estadio 3
Controlar creatinina y SDMA para ver estabilidad o progresión	Dieta terapéutica renal	Tratar la acidosis metabólica	Considerar la alimentación por sonda si es necesario
Tratar la enfermedad primaria		Tratar la anemia cuando corresponda	
Tratar la hipertensión si la presión arterial sistólica es >160		Tratar las náuseas y vómitos	
Tratar la proteinuria mediante dieta terapéutica renal (menor contenido de proteínas, fósforo y sodio). Uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)		Tratar la deshidratación	
Usar medicamentos nefrotóxicos con cuidado			

Nota: Adaptado de International Renal Interest Society. (2023). *Diagnosing, Staging, and Treating Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats*. Recuperado de http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Pocket_Guide_to_CKD_2023.pdf

En la Tabla 5 se enumeran los fármacos más comunes utilizados para el tratamiento de la leishmaniosis canina, sus combinaciones, dosis y efectos adversos (LeishVet, 2022; Solano-Gallego et al., 2011).

Tabla 5

Protocolos de tratamiento para leishmaniosis canina: dosis, vías de administración, frecuencia y efectos secundarios

FÁRMACOS	DOSIS	PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS
Antimoniato de meglumina (a)	100 mg/kg/día, SC, se puede administrar en dos dosis, durante 4 a 6 semanas (dosis iniciales reducidas durante 2 o 3 días pueden ser de utilidad para detectar efectos adversos) (b)	Posible nefrotoxicidad Dolor e inflamación en el lugar de la inyección*
Miltefosina (a)	2 mg/kg VO, una vez al día durante 28 días	Disorexia Vómitos Diarrea**
Alopurinol	10 mg/kg VO, dos veces al día durante al menos 6-12 meses (dependiendo del estadio y la tolerancia)	Urolitiasis xantina Mineralización renal Nefrolitiasis***
Domperidona (c)	0,5 mg/kg VO, una vez al día durante 1 mes	Galactorrea
Nucleótidos dietéticos con compuesto correlacionado de hexosa activa (AHCC) (c)	PO, 6-12 meses	

Nota: VO: por vía oral; SC: subcutáneo. Adaptado de LeishVet, (2022). *LeishVet Guidelines. Practical management of canine & feline leishmaniosis*. Recuperado de <https://www.leishvet.org/fact-sheet/clinical-staging/>

(a) Ambas terapias se recomiendan de forma combinada con alopurinol. (b) Existe un número limitado de estudios sobre el régimen de tratamiento óptimo. (c) Se recomienda como monoterapia únicamente para el estadio 1. * Se deben aplicar en diferentes zonas de la piel. ** Para disminuir los efectos secundarios se administra siempre con las comidas. *** Se recomienda controlar de forma periódica los efectos secundarios con análisis de orina y ecografía abdominal.

De la comparación de los fármacos mencionados y de acuerdo a lo indicado por Manna et al. (2015) el antimoniato de meglumina tuvo una mejor eficacia clínica que la miltefosina en el tratamiento de la leishmaniosis visceral canina.

4.11.4.1 Otros protocolos de tratamiento investigados. En un estudio realizado por Miret et al., (2021) se ha analizado la eficacia y toxicidad del tratamiento combinado de una mezcla 1:1 de estibogluconato sódico a una dosis diaria de 10 mg/kg y paromomicina a 10 mg/kg/día en una vesícula tensioactiva no iónico (SSG-NIV: PMM-NIV), aplicada de forma intravenosa diariamente durante siete días, a seis caninos hembras de la raza Beagle de nueve meses de edad infectados de forma experimental con *L. infantum*. Esta combinación en un vehículo tensioactivo no iónico no fue tóxica, mejoró los signos clínicos de los seis perros tratados y redujo la carga parasitaria tanto en los ganglios linfáticos como en la médula ósea al punto de no detectar parásitos por PCR y en cultivos a los 90 días posteriores al tratamiento. Sin embargo, no se produjo la cura parasitaria ya que se observaron protozoarios a los 10 meses siguientes de la terapia. Los autores señalan la necesidad de un régimen de administración de los fármacos distinto, aumentando la dosis o tal vez aplicando otra ronda de tratamiento para lograr por más tiempo la ausencia del parásito o prevenir una recaída. Los sistemas de administración de fármacos en formulaciones vesiculares presentan varias ventajas sobre los sistemas convencionales. Estos sistemas vesiculares de administración de medicamentos se podrían utilizar en zonas de alta infección parasitaria al producir una liberación lenta, dirigida y controlada del fármaco dando como resultado una actividad sostenida y toxicidad reducida (Khan y Irchhaiya, 2016).

Se ha demostrado que la artemisinina y sus derivados son eficaces frente a parásitos protozoarios. En un estudio se investigó la eficacia del artesunato (un derivado de la artemisinina) en el tratamiento de la leishmaniosis visceral en perros infectados naturalmente con *L. infantum*. Se partió de un ensayo de campo aleatorizado que integró dos grupos de perros enfermos: 1) control: caninos tratados con la quimioterapia actualmente utilizada (antimoniato de meglumina/ alopurinol); y 2) prueba, quimioterapia alternativa: caninos tratados con artesunato. Un total de 42 perros fueron evaluados y seguidos durante seis meses por su estado clínico, parasitológico y serológico. A los perros del grupo 1 se les administró 100 mg/kg/día de antimoniato de meglumina (Glucantime®) durante 28 días por vía subcutánea, y 30 mg/kg/día de alopurinol durante 28 días por vía oral. Al grupo 2 se administró 25 mg/kg/día de artesunato durante seis días, por vía oral. Se comparó la eficacia del artesunato como quimioterapia alternativa con respecto al Glucantime®/alopurinol. Los dos tratamientos mejoraron los signos clínicos, disminuyeron la carga parasitaria y los títulos de anticuerpos frente a *Leishmania*, con mayor eficacia y sin demostrar efectos adversos el artesunato. Además, se estimó que el tratamiento con artesunato es al menos 10 veces más económico que Glucantime® y alopurinol y por lo tanto podría ser una terapia alternativa prometedora, ya que es eficaz, barato y fácil de administrar (por vía oral) con un período corto de tratamiento durante seis días. A su vez, en futuras investigaciones se evaluarían posibles recidivas, infecciosidad para los vectores, mejorar la eficacia de la terapia ajustando la dosis o la duración del tratamiento (Medkour et al., 2020).

En un estudio llevado a cabo en el estado de Pernambuco, Brasil se investigó una inmunoterapia aplicada por vía nasal en caninos infectados de forma natural con *L. infantum*. A su vez, algunos de los perros también se encontraban infectados por otros parásitos como *Ehrlichia canis*, *Dirofilaria immitis*, *Anaplasma platys* y esto dificulta sus posibilidades de sobrevivir. En un periodo de tres meses de duración se evaluaron 30 perros de entre 6 meses y 10 años de edad que de forma aleatoria fueron asignados a tres grupos distintos. El inmunotratamiento constó de dos

aplicaciones intranasales de *L. infantum* muerto cargado en nanopartículas de maltodextrina, y se comparó con la aplicación oral de miltefosina (2 mg/kg) durante 28 días, así como con el tratamiento combinado de la inmunoterapia intranasal y miltefosina. Los datos observados demostraron que las dos aplicaciones intranasales disminuyeron de forma significativa los valores en la serología y fueron tan efectivas como la quimioterapia con miltefosina para disminuir la carga parasitaria en la piel y la médula ósea y las manifestaciones clínicas. A su vez, esta aplicación inmunoterapéutica por vía nasal no presentó efectos adversos y podría utilizarse de manera simple, segura y efectiva para tratar los perros con leishmaniosis (Ramos, Giannelli, Fasquelle, Scuotto y Betbeder, 2023).

4.11.5 Seguimiento durante y después del tratamiento de la leishmaniosis canina. En el seguimiento se debería registrar la historia clínica, realizar exploración física, análisis de laboratorio como hemograma completo, perfil bioquímico, urianálisis completo y serología cuantitativa. Estas observaciones se efectuarán en perros enfermos luego del primer mes de tratamiento y después cada tres a cuatro meses en el primer año. Posteriormente, será cada 6-12 meses en perros clínicamente recuperados. La valoración de la serología cuantitativa se propone a partir de los tres meses luego del tratamiento inicial y cada 6-12 meses. En perros clínicamente sanos pero infectados se recomienda el monitoreo cada tres a seis meses (LeishVet, 2022).

4.11.6 Costos de tratamiento. Otro posible aspecto a tener en cuenta en la terapia farmacológica, sobre todo en determinados contextos geográficos, se relaciona al costo que implica llevar adelante los protocolos correspondientes (Llano et al., 2020). En este sentido y como forma de estimar los recursos económicos necesarios, se realizó un estudio durante tres años en 255 perros de diferentes refugios de animales y zoosanitarios de la provincia de Málaga. Se formaron tres grupos: portadores inaparentes (38), enfermos (28) y sanos (189), se calcularon y compararon los costos de tratamiento y prevención utilizando fármacos de prescripción veterinaria y humana. En base a un peso promedio de 20 kg para cada animal, se calculó el costo individual y para los 28 perros enfermos por cada medicamento. En estos últimos se aplicaría una terapia combinada con un leishmanicida (antimonial pentavalente o miltefosina) junto a alopurinol y domperidona. En el caso del alopurinol al momento del estudio no estaba disponible una presentación de uso veterinario, por lo tanto, no fue incluido. De la comparación se pudo observar que un refugio de animales tendría el doble de gastos al comprar fármacos de uso veterinario en relación con los costos de los destinados a humanos. En el caso de la domperidona, el costo de la formulación para uso humano representa el 10 % del precio total con respecto al de uso veterinario (López, 2019) (Tabla 6).

Tabla 6

Cálculo de precios de leishmanicidas e inmunomoduladores para el tratamiento de la leishmaniosis visceral canina

Principio activo	Presentación	€/20 kg/ Tratamiento completo	28 animales enfermos
Miltefosina	Milteforán®	168,00 €	4.704,00 €
	Genérica	74,70 €	2.091,60 €
Antimonial	Glucantime®	248,00 €	6.944,00 €
	Antishmania®	130,60 €	3.656,80 €
Domperidona	Leishguard®	18,70 €	523,60 €
	Motilium®	2,13 €	59,64 €

Nota: Reproducido de López, S.M. (2019).

A su vez, en el trabajo de López (2019) se elaboró una encuesta dirigida a 123 médicos veterinarios de clínicas de pequeños animales sobre la prescripción de estos fármacos. La pregunta y las opciones fueron: “¿Prescribe usted fármacos de uso humano para tratar o prevenir la leishmaniosis canina?” a) Nunca los prescribo. b) No los prescribo pero informo de que existen en situaciones muy excepcionales. c) No los prescribo pero informo de la existencia de otra opción. d) Sólo en situaciones muy excepcionales como bajos ingresos, protectoras, refugios y casos extremos. e) Sí los prescribo. Los resultados se muestran en la Figura 5.

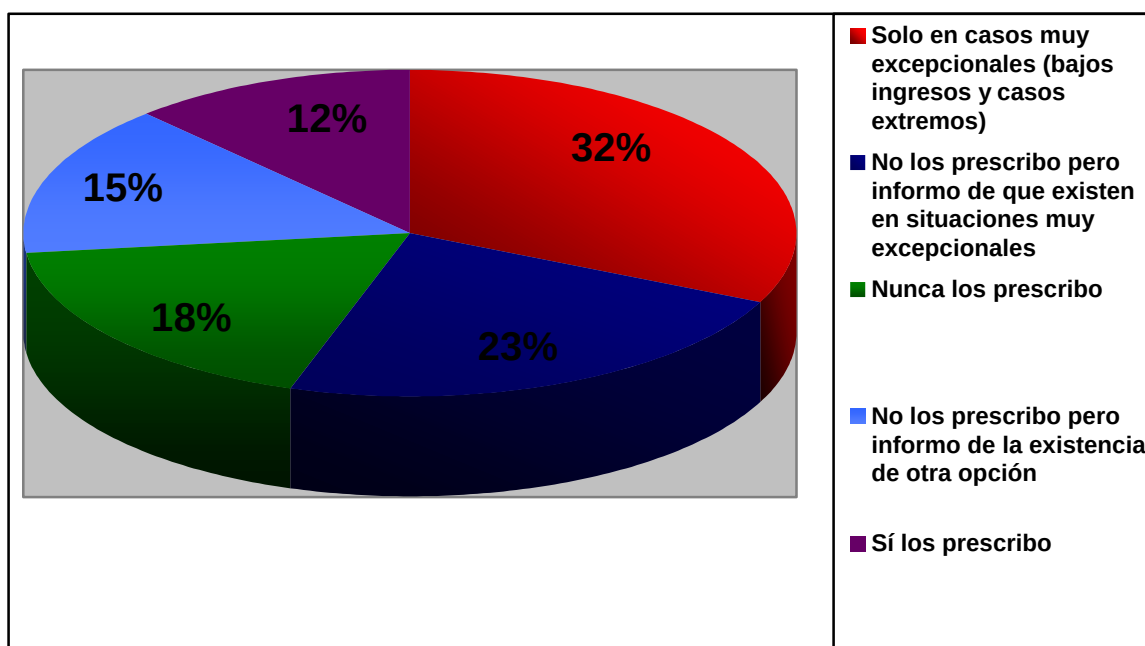


Figura 5. Resultados de la encuesta a los veterinarios (N= 123). “¿Prescribe usted medicamentos de uso humano para tratar o prevenir la leishmaniosis en los perros?”. Adaptado de López, S.M. (2019). Sustitución y uso de medicamento de humanos para el tratamiento de *Leishmania* en perros. Farm Com, 11 (3), 13-18.

4.12 Prevención y control de la leishmaniosis visceral canina

La prevención y el control de la leishmaniosis necesita de diferentes medidas de intervención, ya que la transmisión se presenta en un ecosistema complejo que comprende el hospedero humano, reservorio animal, el parásito y el flebótomo vector (OMS, 2023). Las estrategias integradas incluyen el control de la población de flebótomos tomando como base el manejo ambiental, las acciones a nivel de los reservorios con el fin de bloquear la circulación de parásitos y promover en la población la tenencia responsable de los perros (Ministerio de Salud Pública, 2019). En este sentido, un grupo interdisciplinario de médicos humanos, veterinarios, parasitólogos, ecólogos, entomólogos, epidemiólogos, inmunólogos y personal de la salud pública es importante para el control efectivo de la leishmaniosis (Bruno et al., 2022)

4.12.1 Acciones sobre el vector. Estas consisten en controlar la limpieza en el peridomicilio humano, eliminando acúmulos de desechos orgánicos que puedan ser utilizados por las hembras de *Lu. longipalpis* para oviponer y posteriormente desarrollar los estadios de larvas y pupas, por ejemplo, materias fecales, restos de podas como troncos, ramas, hojas, y residuos de comida. A su vez, evitar que estos espacios mantengan altos niveles de humedad y ser sombríos. Otra medida consiste en alejar los gallineros de las casas humanas y de posibles refugios de caninos. Las aves en el ambiente peridomiciliario constituyen un atractivo para los flebótomos al ser una fuente de alimento y posible lugar de desarrollo del ciclo evolutivo; si bien no son reservorios. Por otro lado, no se aconseja la utilización de insecticidas de

forma indiscriminada, ya que presentan corta duración, causan contaminación ambiental y pueden posibilitar la aparición de resistencia (Ministerio de Salud Pública, 2019). En resumen, las medidas de manejo ambiental tienen por finalidad tener un entorno menos favorable para el establecimiento del vector y así disminuir sus poblaciones.

4.12.2 Acciones sobre el reservorio.

4.12.2.1 Aplicación de insecticidas tópicos. Los piretroides de aplicación tópica como permetrina, flumetrina o deltametrina ya sea solos o combinados con otros insecticidas presentan actividad demostrada frente a los flebótomos y es la forma más relevante de prevenir la infección por *L. infantum*. En este sentido, se consideran como la medida de protección de primera línea con fines de salud pública al disminuir el riesgo de infección. Estos productos actúan mediante los efectos insecticida, el flebótomo que ingirió sangre del perro tratado muere, y repelente, el flebótomo no llega a ingerir sangre, en ambas situaciones se interrumpiría el ciclo. Generalmente, en la valoración del efecto repelente se pueden utilizar dos parámetros, el anti-aterrizaje (“anti-landing”) y el anti-alimentación (“anti-feeding”). En el caso de los flebótomos al aproximarse a la fuente de alimento, los perros, mediante saltitos, este comportamiento dificulta evaluar el acercamiento y por ello se usa el concepto anti-alimentación fundamentalmente (Alvar Ezquerro, 2001). La metodología *in vivo* para la estimación de la eficacia de la permetrina, siguiendo normas de bienestar, se basa en exponer los perros tratados y controles a flebótomos los cuales se recuperan y clasifican en vivos y muertos (poder insecticida) y en las hembras se evalúa la relación ingurgitadas/no ingurgitadas (poder repelente, antialimentación) (Miró et al., 2007).

Por lo tanto, los insecticidas tópicos tienen por finalidad bajar el número de contactos entre el vector y el perro y su protección; así disminuyen el riesgo de infecciones en caninos no infectados y la picadura de flebótomos en caninos ya infectados, estando disponibles comercialmente en forma de *spot-on* o en collares (Alvar Ezquerro, 2001; Dantas-Torres et al., 2020; Ribeiro et al., 2018). Los insecticidas tópicos deben mantenerse a lo largo de todo el período de actividad de los flebótomos en aquellos perros que viven o viajan a zonas endémicas (LeishVet, 2022).

Las presentaciones *spot-on* generalmente contienen permetrina sola o en combinación con imidacloprid. En el trabajo de Miró et al. (2007) evaluaron en perros la aplicación puntual de imidacloprid y permetrina contra *Phlebotomus perniciosus* y encontraron a las 24 horas un efecto insecticida del 53,2 % y 97,7 % de poder repelente que disminuyeron a los 22 días al 13,2 % y 92,7 % la acción insecticida y repelente respectivamente. En este sentido, la permetrina en forma *spot-on* puede mantener una acción repelente frente a los flebotominos durante tres a cuatro semanas con una eficacia mayor del 90 % y deberán aplicarse al menos dos días antes de estar expuestos, en aquellos perros que viajen a áreas endémicas. La mayor parte de la superficie corporal será cubierta en 72 horas por la buena capacidad de migración y a su vez, el agregado de butóxido de piperonilo como sinergizante de los piretroides permite que se expresen sus efectos insecticidas y repelentes. Luego de la aplicación cutánea la absorción es mínima por lo cual no representa un riesgo toxicológico y no irrita la piel generalmente. Por otro lado, la

baja solubilidad en agua asegura la persistencia frente al mojado y al lavado con detergentes suaves (LeishVet, 2022).

Por otro lado, la eficacia de la presentación en base a collares a sido investigada en varios estudios. En Brasil se encuentran disponibles para la prevención de los perros frente a las picaduras de flebótomos tres marcas diferentes de collares impregnados con insecticida, Seresto® (Bayer Animal Health), constituido con un 10 % de imidacloprid y 4,5 % de flumetrina, y Scalibor® Protector Band (MSD Animal Health) y Leevre® (Ourofino Animal Health) con 4 % de deltametrina. Los collares de Scalibor® y Seresto® han demostrado ser eficaces en la prevención de infecciones por *L. infantum* en caninos (Dantas-Torres et al., 2020). En este sentido, un estudio realizado en un municipio endémico de Brasil evaluó la efectividad de los collares con deltametrina al 4 %. Esta investigación se realizó a nivel de campo en la que se examinaron 1609 perros en una encuesta inicial y 746 en una segunda evaluación seis meses más tarde. Esta medida demostró una eficacia del 70 % en la disminución de la infección canina (Silva et al., 2019). Otro estudio de campo llevado a cabo en Italia con 224 perros que fueron seguidos los días 120, 210 y 360 en donde se realizó la evaluación clínica y los análisis de sangre, médula ósea y piel para la detección del protozooario, ha demostrado que Seresto® previno las infecciones de *L. infantum* en un 88,3 % comparado con el 61,8 % de Scalibor® (Brianti et al., 2016). A su vez, Seresto® demostró protección frente a los flebótomos durante ocho meses, y para el caso del collar Scalibor® el periodo protección etiquetada es de cuatro meses en Brasil y de cinco a seis meses en Europa (Dantas-Torres et al., 2020). Por su parte, una investigación que se llevó a cabo en Irlanda en 16 perros Beagle demostró que la aplicación de collares impregnados con deltametrina de liberación lenta presentó una eficacia ≥ 94 % contra la alimentación de *Phlebotomus perniciosus* a lo largo de 12 meses (Paulin, Frénais, Thomas y Baldwin, 2018). El Ministerio de Salud de Italia luego de este estudio autorizó que en la etiqueta de Scalibor® constara la extensión del periodo de protección a 12 meses (Dantas-Torres et al., 2020; Ministero della Salute, 2018).

El principio activo impregnado en los collares se va liberando de manera progresiva por acción del roce del mismo con el pelo, penetra en el tejido celular subcutáneo y se distribuye por la capa lipídica de la piel en toda la superficie (Alvar Ezquerro, 2001). Los collares deberán ser colocados al menos una a dos semanas antes de que los perros se encuentren expuestos (LeishVet, 2022). Tanto Scalibor® como Seresto® se podrán utilizar a partir de las siete semanas de edad y para el caso de Scalibor® también está indicado en hembras gestantes y lactantes. Ambos collares siguen siendo efectivos cuando el perro se moja, y no es necesario quitarlos para bañar. No se recomienda su uso en animales con hipersensibilidad conocida a piretroides o con lesiones cutáneas extensas (MSD Salud Animal, s.f; Portal Veterinario de Elanco, s.f).

Un obstáculo importante en la implementación de collares insecticidas como medida de control podría estar asociado a la pérdida de los mismos (Silva et al., 2019). Esta limitante implica que se requiera el rápido reemplazo, así como además su aplicación en perros reclutados. Al respecto, resulta fundamental alcanzar altas tasas de cobertura con el collar para lograr un efecto relevante en las tasas de transmisión de *Leishmania* (Leite et al., 2018).

4.12.2.2 Vacunas. Esta estrategia debe promover o estimular una inmunidad celular o tipo Th1 como respuesta efectiva frente a la leishmaniosis. Se trata de una inmunidad más difícil de obtener y puede requerir de un mayor número de dosis, la duración de la inmunidad suele ser más corta y la edad mínima del canino a vacunar ha de ser mayor debido a la eficacia más tarde de esta respuesta (Gradoni, 2015).

Cuatro vacunas utilizadas en la leishmaniosis canina están o han sido comercializadas a nivel mundial, Leishmune® y Leish-Tec® en Brasil y CaniLeish® y LetiFend® en el continente europeo principalmente, aunque CaniLeish® también se ha comercializado en América (Velez y Gállego, 2020).

La primera vacuna que se autoriza fue Leishmune®, la cual fue registrada en el año 2004 en Brasil. Es una vacuna compuesta por el ligando fucosa-manosa de *L. donovani*, que contiene un adyuvante de saponina, pero en el año 2014 fue retirada la licencia de producción y comercialización por parte del Ministerio de Agricultura de Brasil a causa de la falta de evidencia de efectividad en los ensayos de fase III (Velez y Gállego, 2020). Básicamente se requiere pasar por tres fases, la primera donde se confirma la seguridad y ausencia de toxicidad, la segunda se prueba la capacidad de inducir una respuesta inmune adecuada y la tercera constata que dicha respuesta inmune es capaz de proteger al animal (fase de eficacia).

Por su parte, la vacuna denominada Leish-Tec® (Hertape Calier Saúde Animal, más tarde Ceva, Brasil) compuesta por una proteína recombinante A2 de amastigotes de *L. donovani*, y un adyuvante de saponina, obtuvo la licencia en el año 2007 y es la única autorizada en Brasil. El régimen de administración consiste en tres dosis cada 21 días por vía subcutánea, con sus respectivos refuerzos anuales, y deberá ser aplicada a caninos de cuatro meses o más. Esta vacuna presenta una eficacia de 71,4 %. En cuanto a la interferencia diagnóstica debido a la vacuna, no se han detectado anticuerpos vacunales mediante ELISA oficial (LeishVet, 2022; Velez y Gállego, 2020).

En Europa en el año 2011 se autorizó la vacuna CaniLeish® (Virbac, Francia) pero actualmente no se comercializa, ya que fue retirada del mercado en el año 2021 (Baxarias, Homedes, Mateu, Attipa y Solano-Gallego, 2022). La vacuna está constituida por proteínas purificadas de excreción-secreción de *L. infantum*, altamente inmunógenas que activan la proliferación de linfocitos T y un adyuvante de saponina (QA-21) que estimula la respuesta Th1. El objetivo está relacionado a reducir el riesgo de la enfermedad o que se presente en forma más leve, pero no evita la infección. En caso que el perro adquiera la infección, el sistema inmune reconocerá el antígeno y estimulará una respuesta Th1, disminuirá el riesgo de que se produzca una respuesta Th2 y por lo tanto el desarrollo de la sintomatología asociada. La evaluación de la misma mostró una eficacia del 68,35 % o sea redujo casi un 70 % el número de animales que enfermaron en comparación con el grupo control y una protección del 92,7 % lo que indica que un 7,3 % de los vacunados desarrolló la enfermedad clínica (Oliva et al., 2014). El plan de vacunación se basaba en tres dosis cada 21 días en la primovacuna y una dosis de refuerzo anual, aplicada por vía subcutánea, la cual debía ser administrada a caninos mayores de seis meses de edad. Tampoco se indica en animales gestantes y lactantes y los posibles anticuerpos vacunales persisten hasta seis meses después de la última dosis (Velez, Domenech, Cairó, Gállego, 2020).

La vacuna que en la actualidad se encuentra disponible en Europa es LetiFend® (Laboratorios LETI, España) la cual adquirió su licencia en el año 2016.

Es una vacuna recombinante formada por una proteína quimérica (proteína Q) constituida por cinco antígenos de cuatro proteínas diferentes de *L. infantum*, a la cual no se adicionó adyuvante. El plan de vacunación consiste en una dosis, con sus respectivos refuerzos anuales y debe ser aplicada vía subcutánea a caninos de seis meses o más de edad. Esta vacuna presenta una eficacia de 72 % en la prevención de los signos clínicos en perros con leishmaniosis. En cuanto a la posible interferencia diagnóstica debida a la vacuna, no se han detectado anticuerpos vacunales por pruebas de IFAT, ELISA o pruebas rápidas (LeishVet, 2022; Velez y Gállego, 2020).

Las vacunas actuales disponibles para leishmaniosis canina deben ser administradas a perros sanos, correctamente desparasitados y seronegativos (Dantas-Torres et al., 2020; LeishVet, 2022).

De acuerdo con Ribeiro et al. (2018) la forma que presenta mayor eficacia en la prevención y control de la leishmaniosis canina es mediante la utilización de insecticidas tópicos asociado a la vacunación. Por un lado, la ventaja que presentan los collares y las formulaciones *spot on* se debe a que disminuyen el riesgo de infección, pero estos no previenen la ocurrencia de signos clínicos luego de que el canino ha sido infectado. Por otro lado, la vacunación presenta la limitante de que no previene la infección, pero posee la ventaja que disminuye el riesgo de que progrese la enfermedad y la probabilidad de que ocurran signos clínicos. En este sentido, se plantea tener en cuenta un enfoque multimodal basado en la utilización de repelentes junto a la vacunación para lograr una adecuada prevención frente a la infección y al desarrollo de la leishmaniosis clínica (LeishVet, 2022).

En cuanto al impacto del uso de las vacunas a nivel de reducir significativamente el riesgo de infección por *L. infantum* o leishmaniosis visceral en humanos, Dantas-Torres et al. (2020) expresan la falta de evidencia científica contundente de esta estrategia en disminuir de forma significativa la transmisión de los caninos vacunados infectados. Al respecto, la OPS (2019) sostiene que no existen estudios que demuestren la efectividad de la utilización de las vacunas caninas en la disminución de la incidencia de la leishmaniosis visceral humana, por lo tanto, se ha limitado su utilización a la protección de los perros de forma individual y no ha sido validada como una medida de salud pública. Para decidir el uso de las vacunas en caninos se deberá tener en cuenta la relación beneficio/ riesgo individual para el perro, según la raza, la edad, el estado reproductivo y el hábitat (Dantas-Torres et al., 2020).

4.12.2.3 Medidas de manejo y otras acciones. Para complementar y lograr una adecuada prevención y control de la enfermedad se recomienda a la población la tenencia responsable que incluya la castración de caninos, machos y hembras y el control periódico por médicos veterinarios. A su vez, se deberá reportar la presencia de mascotas sin dueño (Ministerio de Salud Pública, 2019).

Asimismo, se recomienda separar el lugar donde reposan los perros (cucha) de la vivienda humana más de cinco metros y limitar la actividad de los perros desde el crepúsculo hasta el amanecer ya que en estas horas el vector presenta mayor actividad, evitando de esta manera que sean picados por flebotominos (Ministerio de Salud Pública, 2019).

Las autoridades de la salud pública han trabajado a lo largo de décadas para disminuir los casos de leishmaniosis visceral y una de las estrategias utilizadas fue la eutanasia de los caninos seropositivos, no lográndose un consenso entre los investigadores sobre la eficacia de esta medida en el control. Al respecto, en el año 2018 se realizó en Windsor, Reino Unido el 13° Simposio del Foro Mundial de Enfermedades Transmitidas por Vectores, en el cual se acordó una declaración que indica que la eliminación de caninos infectados, sanos o enfermos, no es una medida apropiada para controlar la infección por *L. infantum* en el reservorio y para disminuir el riesgo de leishmaniosis visceral en la población humana. Las razones científicas que sostienen esta postura se basan en que los reservorios alternativos podrían tener un rol en el mantenimiento del ciclo de vida de *L. infantum*, a su vez, los perros eliminados son remplazados de forma rápida por perros jóvenes frecuentemente más vulnerables a la infección, y además, las técnicas de diagnóstico serológico podrían presentar limitaciones en sensibilidad y especificidad. Asimismo, la eutanasia como instrumento de salud pública es un tema controversial y una medida no fácilmente aceptada por dueños y por la población debido a la alta carga emocional que puede derivar en bajas adherencias al programa (Dantas-Torres et al., 2019; Dantas-Torres et al., 2020).

Otros aspectos a considerar en un Programa de Control cuyo propósito es evitar la expansión, están relacionadas a identificar precozmente a los caninos infectados y aplicar las medidas correspondientes para eludir la progresión de la transmisión. Además, el alto número de perros que pueden ser una fuente de infección y el traslado de los mismos sin una tenencia responsable y control veterinario, conlleva a quedar excluidos de cualquier programa y esto incide negativamente en el porcentaje de cobertura de las acciones. A su vez, los asintomáticos difícil de identificar complicaría el incorporarlos a un plan de control (OPS, 2019).

4.12.2.4. Acciones promovidas en Uruguay. Las medidas que se impulsan en el país están contempladas en el Plan de acción para la prevención y control de la leishmaniosis visceral, aprobado en la Ordenanza Ministerial N° 42, del 15 de enero de 2016. Este remarca la necesidad de informar a la comunidad, equipo de salud y a médicos veterinarios sobre el tema de la leishmaniosis, promover en la población un correcto manejo ambiental y la tenencia responsable de animales mediante la utilización de collares repelentes, castración y control veterinario periódico. El plan de acción establece que luego de haberse obtenido la confirmación diagnóstica de un canino con resultado positivo, se procederá a realizar la eutanasia del mismo. Posteriormente, se aprobó una Adenda al plan de acción antes mencionado, Ordenanza N° 498 del 15 de julio de 2016, en la cual el propietario de un perro asintomático, que haya obtenido resultado positivo a la prueba diagnóstica y no decida realizar la eutanasia, deberá incorporarse al programa de seguimiento. En el caso de que luego el perro infectado presente signos de la enfermedad, se deberá realizar la eutanasia, ya que esto conlleva a un incremento del riesgo de transmisión al humano, egresando por lo tanto del programa de seguimiento. En la Ordenanza Ministerial N° 34 del 12 de enero de 2017 se consolidan las acciones de vigilancia y control de la leishmaniosis visceral. Se mencionan las acciones de prevención que tienen como fin evitar la transmisión de *L. infantum* (Uruguay, 2017).

En el año 2021 el Ministerio de Salud Pública de Uruguay resuelve a través de la Ordenanza Ministerial N° 1404 que los propietarios de perros infectados con presencia o no de signos de la enfermedad y no consientan realizar la eutanasia se deberán incorporar al programa de seguimiento, haciéndose responsable del costo y de llevar adelante las siguientes medidas: aplicar un collar insecticida con deltametrina al 4 %, el cual debe ser renovado antes de su vencimiento; consultar una vez por mes al veterinario designado para el control, quien se encargará de la revisión y emisión de un certificado; limitar la movilidad del canino fuera del domicilio; llevar a cabo la castración inmediata del perro, ya sea hembra o macho; colocar un microchip; en el caso de que el perro infectado muera o se extravíe, dar aviso de inmediato a la Comisión Nacional de Zoonosis y mantener limpio de acúmulos de materia orgánica las zonas cercas del domicilio (Uruguay, 2021).

En el año 2019 el Ministerio de Salud Pública resuelve a través de la Ordenanza 1069, que solo podrá efectuarse el traslado de caninos fuera del perímetro de los departamentos de Salto y Artigas si presentan un comprobante de análisis de sangre negativo a leishmaniosis visceral canina. El examen no podrá superar los 30 días de realizado y únicamente podrá ser emitido por un laboratorio oficial. A su vez, el canino deberá estar identificado con un microchip según dispone la resolución 002/2017 de la COTRYBA (Uruguay, 2019).

De acuerdo al Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los animales terrestres de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), a partir del 1° de abril de 2017 se deberá presentar la prueba de diagnóstico inmunitaria negativa a leishmaniosis, para ingresar al país caninos que se encuentren en países con leishmaniosis. Uruguay no autoriza el ingreso al territorio nacional de caninos con previo diagnóstico de leishmaniosis (Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca, 2022).

Por su parte, en una encuesta realizada mediante plataforma digital utilizando base de datos de distintos Centros Médicos Veterinarios de Uruguay y por medio de redes como WhatsApp, se pudo observar que el 35 % (63 de 180) de los profesionales encuestados no conocen la reglamentación que existe para el control de la leishmaniosis visceral canina en el país. En el mismo estudio, el 54,4 % de los Médicos Veterinarios manifestaron que la mejor opción en caso de presentarse un canino positivo a *Leishmania* era la eutanasia, mientras el 45,6 % consideró el tratamiento (Chico Espinosa Couto, 2022).

5. CONCLUSIONES

En la región norte de Uruguay se presentan las condiciones epidemiológicas propicias para el desarrollo de la leishmaniosis visceral canina. Esto justifica y hace imprescindible fomentar acciones a nivel del reservorio. De la revisión bibliográfica se destaca:

La aplicación de protocolos de tratamiento de probada eficacia requiere una valoración previa del estadio de la enfermedad. Estos pueden reducir los signos clínicos y la carga parasitaria y aplicarse como medida de protección individual de los caninos. Sin embargo, la información científica disponible no recomienda la terapia de los caninos como una estrategia de control para fines de salud pública.

Las vacunas reducen el riesgo de la enfermedad o de presentarse en forma más leve, pero no evitan la infección del perro. Se ha limitado su uso a la protección individual de los perros y no han sido validadas como una medida de salud pública.

Los insecticidas tópicos en caninos se consideran como la medida de protección de primera línea y se aconsejan como parte de un programa de vigilancia y control. En este sentido, se deben lograr altas tasas de cobertura y tener en cuenta el tiempo de comienzo y de duración de la eficacia, así como también el periodo de actividad de los flebótomos.

Las acciones sobre el reservorio incluida una tenencia responsable se debe integrar con el manejo de un ambiente menos favorable para el vector, y con actividades de educación y extensión desde una perspectiva holística con un enfoque de Una Salud.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abranches, P., Silva-Pereira, M.C., Conceição-Silva, F.M., Santos-Gomes, G.M., y Janz, J.G. (1991). Canine leishmaniasis: pathological and ecological factors influencing transmission of infection. *Journal of Parasitology*, 77(4), 557-561. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1865262/>
- Alvar Ezquerro, J.P. (2001). *Las Leishmaniasis: de la biología al control* (2ª ed.). Madrid: Instituto de Salud Carlos III.
- Alvar, J., Cañavate, C., Molina, R., Moreno, J., y Nieto, J. (2004). Canine Leishmaniasis. En J. Baker, R. Muller, y D. Rollinson, *Advances in Parasitology* (pp.1-88). London: Elsevier.
- Alvar, J., Yactayo, S., y Bern, C. (2006). Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*, 22(12), 552-557. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S147149220600239X?via%3Dihub>
- Baneth, G., Koutinas, A.F., Solano-Gallego, L., Bourdeau, P., y Ferrer, L. (2008). Canine leishmaniosis-new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends in Parasitology*, 24(7), 324-330. Recuperado de [https://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922\(08\)00132-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471492208001323%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922(08)00132-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471492208001323%3Fshowall%3Dtrue)
- Baneth, G., y Solano-Gallego, L. (2012). Leishmaniasis. En C.E. Greene, *Infectious Diseases of the dog and cat* (4ª ed, pp. 734-749). Georgia: Elsevier.
- Bastidas, G.A. (2019). Contribuciones de la epidemiología al control de la leishmaniosis. *Revista de Salud Pública*, 21(4), 1-4. Recuperado de <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/74866/75670>
- Baxarias, M., Homedes, J., Mateu, C., Attipa, C., y Solano-Gallego, L. (2022). Use of preventive measures and serological screening tools for *Leishmania infantum* infection in dogs from Europe. *Parasites Vectors*, 15(134). Recuperado de <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-022-05251-5#citeas>
- Bogdan, C., y Rölinghoff, M. (1998). The immune response to *Leishmania*: mechanisms of parasite control and evasion. *International Journal for Parasitology*, 28(1), 121-134. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9504340/>
- Boggiatto, P.M., Gibson-Corley, K.N., Metz, K., Gallup, J.M., Hostetter, J.M., Mullin K., y Petersen, C.A. (2011) Transplacental Transmission of *Leishmania infantum* as a Means for Continued Disease Incidence in North America. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 5(4), e1019. Recuperado de <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001019>
- Bongiorno, G., Paparcone, R., Manzillo, V.F., Oliva, G., Cuisinier, A.M., y Gradoni, L. (2013). Vaccination with LiESP/QA-21 (CaniLeish) reduces the intensity of infection in *Phlebotomus perniciosus* fed on *Leishmania infantum* infected dogs- A preliminary xenodiagnosis study. *Veterinary Parasitology*, 197, 691-

695. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0304401713002999?via%3Dihub#>
- Brianti, E., Napoli, E., Gaglio, G., Falsone, L., Giannetto, S., Solari Basano, F ... Otranto, D. (2016). Field Evaluation of Two Different Treatment Approaches and Their Ability to Control Fleas and Prevent Canine Leishmaniosis in a Highly Endemic Area. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(9), 1-13. Recuperado de <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004987>
- Bruno, F., Vitale, F., La Russa, F., Reale, S., Späth, G.F., Oliveri, E., ... Castelli, G. (2022). Retrospective Analysis of Leishmaniasis in Sicily (Italy) from 2013 to 2021: One-Health Impact and Future Control Strategies. *Microorganisms*, 10, 1704. Recuperado de <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/9/1704>
- Cabral, M., O'Grady, J.E., Gomes, S., Sousa, J.C., Thompson, H., y Alexander, J. (1998). The immunology of canine leishmaniosis: strong evidence for a developing disease spectrum from asymptomatic dogs. *Veterinary Parasitology*, 76(3), 173-180. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9615951/>
- Cardoso, L., Schalling, H., Persichetti, M.F., y Pennisi, M.G. (2021). New Epidemiological Aspects of Animal Leishmaniosis in Europe: The Role of Vertebrate Hosts Other Than Dogs. *Pathogens*, 10(3), 307. Recuperado de <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/3/307/htm>
- Chatzis, M.K., Andreadou, M., Leontides, L., Kasabalis, D., Mylonakis, M., Koutinas, A.F., ... Saridomichelakis, M.N. (2014). Cytological and molecular detection of *Leishmania infantum* in different tissues of clinically normal and sick cats. *Veterinary Parasitology*, 202(3-4), 217-225. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0304401714001319?via%3Dihub>
- Chico Espinosa Couto, D.N. (2022). *Leishmaniasis: enfermedad zoonótica ¿cuál es su situación epidemiológica actual en Uruguay?* (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, UDELAR, Montevideo.
- Ciaramella, P., Oliva, G., Luna, R.D., Gradoni, L., Ambrosio, R., Cortese, L., ... Persechino A. (1997). A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Veterinary Record*, 141 (21), 539-543. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9413121/>
- Costa, S.F., Gomes, V.O., dos Santos Maciel, M.O., Melo, L.M., Venturin, G.L., Bragato, J.P., ... Felix de Lima, V.M. (2020). Combined in vitro IL-12 and IL-15 stimulation promotes cellular immune response in dogs with visceral leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(1). Recuperado de <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0008021>
- Coutinho, M.T., Bueno, L.L., Sterzik, A., Fujiwara, R.T., Botelho, J.R., De Maria, M., ... Linardi, P.M (2005). Participation of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in the epidemiology of canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, 128(1-2), 149-155. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401704005461>
- Coutinho, M.T., y Linardi, P.M. (2007). Can fleas from dogs infected with canine visceral leishmaniasis transfer the infection to other mammals?. *Veterinary*

- Parasitology*, 147(3-4), 320-325. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401707002294?via%3Dihub>
- Dantas-Torres, F. (2007). The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* and *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. *Veterinary Parasitology*, 149(3-4), 139-146. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0304401707003597?via%3Dihub>
- Dantas-Torres, F. (2009). Canine leishmaniosis in South America. *Parasites Vectors*, 2(S1). Recuperado de <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-2-S1-S1#citeas>
- Dantas-Torres, F., Lorusso, V., Testini, G., de Paiva-Cavalcanti, M., Figueredo, L.A., Stanneck, D., ... Otranto, D. (2010). Detection of *Leishmania infantum* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks from Brazil and Italy. *Parasitology Research*, 106, 857-860. Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-010-1722-4#citeas>
- Dantas-Torres, F., Miró, G., Baneth, G., Bourdeau, P., Breitschwerdt, E., Capelli, G. ... Otranto, D. (2019). Canine Leishmaniasis Control in the Context of One Health. *Emerging Infectious Diseases*, 25(12), 1-4. Recuperado de https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/12/19-0164_article
- Dantas-Torres F, Nogueira F.D.S, Menz I, Tabanez P, da Silva SM, Ribeiro V.M, ... Costa C.H.N. (2020). Vaccination against canine leishmaniasis in Brazil. *International Journal for Parasitology*, 50(3), 171-176. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0020751920300321?via%3Dihub>
- Dantas Torres, F., Solano-Gallego, L., Baneth, G., Ribeiro, V.M., Paiva Cavalcanti, M., y Otranto, D. (2012). Canine leishmaniosis in the Old and New Worlds: unveiled similarities and differences. *Trends in Parasitology*, 28(12), 531-538. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S147149221200147X?via%3Dihub>
- de Freitas, E., Melo, M.N., da Costa-Val, A.P., y Marques Michalick, M.S. (2006). Transmission of *Leishmania infantum* via blood transfusion in dogs: Potential for infection and importance of clinical factors. *Veterinary Parasitology*, 137(1-2), 159-167. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401705006035>
- de Lima Netto, C. (1999). Todo sobre la Leishmaniasis canina. Barcelona: TIKAL.
- Desjeux, P. (2004). Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*, 27(5), 305-318. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0147957104000232?via%3Dihub>
- Duprey, Z.H., Steurer, F.J., Rooney, J.A., Kirchhoff, L.V., Jackson, J.E., Rowton, E.D., y Schantz, P.M. (2006). Canine visceral leishmaniasis, United States and Canada, 2000-2003. *Emerging Infectious Diseases*, 12(3), 440-446. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3291440/>

- Duthie, M.S., Lison, A., y Courtenay, O. (2018). Advances toward Diagnostic Tools for Managing Zoonotic Visceral Leishmaniasis. *Trends in Parasitology*, 34(10), 881-890. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30131210/>
- Eddaikra, N., Ait-Oudhia, K., Kherrachi, I., Oury, B., Moulti-Mati, F., Benikhlef, R., ... Sereno, D. (2018). Antimony susceptibility of *Leishmania* isolates collected over a 30-year period in Algeria. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(3). Recuperado de <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006310>
- El Kammah, K.M. (1973). Studies of autogeny in *Phlebotomus papatasi* (Scopoli) (Diptera: Psychodidae). *Journal of Medical Entomology*, 10(3), 261-263. Recuperado de <https://academic.oup.com/jme/article-abstract/10/3/261/2218902?redirectedFrom=fulltext>
- Ferreira de Lima Junior, F. (2019). *Directrices y recomendaciones sobre el tratamiento de la leishmaniasis visceral canina en Brasil: un abordaje "One Health"*. Trabajo presentado en el 1º Congreso de Leishmaniosis del MERCOSUR, Cenur Litoral Norte Salto, Uruguay.
- Ferrer, L., y Roura, X. (s.f.a). *La Leishmania y el flebotomo*. Recuperado de https://www.vetcomunicaciones.com.ar/uploadsarchivos/leishmania_hoy-cap._1._jun_11.pdf
- Ferrer, L., y Roura, X. (s.f.b). *Mecanismos patogénicos en la leishmaniosis canina*. Recuperado de https://www.vetcomunicaciones.com.ar/uploadsarchivos/leishmania_hoy_cap2._jun_11.pdf
- França-Silva, J.C., da Costa, R.T., Siqueira, A.M., Machado-Coelho, G.L., da Costa, C.A., Mayrink, W., ... Nascimento, E. (2003). Epidemiology of canine visceral leishmaniosis in the endemic area of Montes Claros Municipality, Minas Gerais State, Brazil. *Veterinary Parasitology*, 111(2-3), 161-173. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12531292/>
- Gállego, M. (2004). Zoonosis emergentes por patógenos parásitos: las leishmaniosis. *Revue scientifique et technique / Office international des épizooties*, 23(2), 661-676. Recuperado de http://www.covib.org/backoffice/informes_zoonosi/21_10_0914_27_10_leishmaniosis_2004.pdf
- Gálvez Esteban, R., Gómez Molinero, M.A., y López De Felipe, M. (2020). Aproximación didáctica al estudio de los flebotomos y su control bajo el enfoque de "Una sola Salud". *Revista Madrileña de Salud Pública*, 4(8), 1-12. Recuperado de <http://remasp.es/article/view/2146/2989>
- Gálvez, R., Montoya, A., Fontal, F., Martínez De Murguía, L., y Miró, G. (2018). Controlling phlebotomine sand flies to prevent canine *Leishmania infantum* infection: A case of knowing your enemy. *Research in Veterinary Science*, 121, 94-103. Recuperado de <https://www.sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0034528818303552?via%3Dihub>
- García-Almagro, D. (2005). Leishmaniasis cutánea. *Actas Dermosifiliogr*, 96(1), 1-24. Recuperado de <https://www.actasdermo.org/es-pdf-13071104>

- Gazzonis, A.L., Bertero, F., Moretta, Y., Morganti, G., Mortarino, M., Villa, L., ... Veronesi, F. (2020). Detecting antibodies to *Leishmania infantum* in horses from areas with different epizooticity levels of canine leishmaniosis and a retrospective revision of Italian data. *Parasites & Vectors*, 13(1), 530. Recuperado de <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-020-04385-8>
- Gonçalves, A.A.M., Leite, J.C., Resende, L.A., Mariano, R.M.D.S., Silveira, P., Melo-Júnior, O.A.O., ... Giunchetti, R.C. (2019). An Overview of Immunotherapeutic Approaches Against Canine Visceral Leishmaniasis: What Has Been Tested on Dogs and a New Perspective on Improving Treatment Efficacy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(427). Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00427/full>
- Graciano, R.C.D., Ribeiro, J.A.T., Macêdo, A.K.S., Lavareda, J.P., de Oliveira, P.R., Netto, J.B., ... Galdino A.S. (2019). Recent Patents Applications in Red Biotechnology: A Mini-Review. *Recent Patents on Biotechnology*, 13(3), 170-186. Recuperado de <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/biot/2019/00000013/00000003/art00003>
- Gradoni, L. (2015). Canine *Leishmania* vaccines: still a long way to go. *Veterinary Parasitology*, 208, 94-100. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0304401715000072?via%3Dihub>
- Gramiccia, M., y Gradoni, L. (2005). The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. *International Journal for Parasitology*, 35 (11-12), 1169-1180. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0020751905002420?via%3Dihub>
- Grill, F., y Zurmendi, M. (2017). Leishmaniasis visceral en Uruguay. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 88(1), 32-38. Recuperado de <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v88n1/v88n1a07.pdf>
- Grupo de Estudio de la Leishmaniosis Canina. (s.f). *Ciclo biológico del flebótomo*. Recuperado de <https://www.gruppoleishmania.org/es/ciclo-biol%C3%B3gico-del-flebotomo>
- Harhay, M. O., Oliaro, P. L., Costa, D. L., y Costa, C. H. N. (2011). Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. *Trends in Parasitology*, 27(9), 403-409. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S147149221100064X?via%3Dihub>
- Hernández, Z. (2017). Consecuencias sociosanitarias directas e indirectas que deja la inundación: Leishmaniasis Visceral Americana. En J. Verde, M. Garay, T. Ghizzoni, y L. Echebarne, *Compartiendo Lecciones Aprendidas El antes, durante y después de las inundaciones* (pp.61-71). Montevideo: Ediciones Universitarias.
- International Renal Interest Society. (2023). *Diagnosing, Staging, and Treating Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats*. Recuperado de http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Pocket_Guide_to_CKD_2023.pdf
- Iowa State University (2009). *Leishmaniasis (Cutaneous and Visceral)*. Recuperado de

https://lib.dr.iastate.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1079&context=cfsph_factsheets

- Kamhawi, S. (2006). Phlebotomine sand flies and *Leishmania* parasites: friends or foes?. *Trends in Parasitology*, 22(9), 439-445. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S1471492206001735?via%3Dihub>
- Khan, R., y Irchhaiya, R. (2016). Niosomes: a potential tool for novel drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 46, 195–204. Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.1007/s40005-016-0249-9>
- Killick-Kendrick, R. (1999). The Biology and Control of Phlebotomine Sand Flies. *Clinics in Dermatology*, 17(3), 279-289. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0738081X99000462?via%3Dihub#!>
- Koutinas, A.F., Polizopoulou, Z.S., Saridomichelakis, M.N., Argyriadis, D, Fytianou, A., y Plevraki, K.G. (1999). Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35(5), 376-383. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10493412/>
- Koutinas, A. F., Saridomichelakis, M. N., Mylonakis, M. E., Leontides, L., Polizopoulou, Z., Billinis, C., ... Papadopoulos, O. (2001). A randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 98(4), 247–261. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401701003995?via%3Dihub>
- LeishVet. (2022). *LeishVet Guidelines. Practical management of canine & feline leishmaniosis*. Recuperado de <https://www.leishvet.org/wp-content/uploads/2022/05/ALIVE-may22-web-EN.pdf>
- Leite, B.M.M., Solcà, M.d.S., Santos, L.C.S., Coelho, L.B., Amorim, L.D.A.F., Donato, L.E., ... Fraga, D.B.M. (2018) The mass use of deltamethrin collars to control and prevent canine visceral leishmaniasis: A field effectiveness study in a highly endemic area. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(5). Recuperado de <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006496>
- Llano, E.G., Maidana, H.R., Báez, A.D., Cabrera, W.R., y Benítez, J.S. (2020). Allopurinol y domperidona en el tratamiento de leishmaniosis visceral canina. *Revista veterinaria*, 31(1), 20-27. Recuperado de <file:///E:/INFO%20TESIS/canine%20leishmaniasis%20Treatment/ALOPURINOL%20-%20DOMPER.pdf>
- Lombardi, P., Palatucci, A.T., Giovazzino, A., Mastellone, V., Ruggiero, G., Rubino V, ... Cortese, L. (2019). Clinical and Immunological Response in Dogs Naturally Infected by *L. infantum* Treated with a Nutritional Supplement. *Animals*, 9(8), 501. Recuperado de <https://www.mdpi.com/2076-2615/9/8/501>
- López, S.M. (2019). Sustitución y uso de medicamento de humana para el tratamiento de *Leishmania* en perros. *Farmacéuticos comunitarios*, 11(3), 13-18. Recuperado de

<file:///E:/INFO%20TESIS/tratamiento,Zulli%20,%20info%20del%20Timbo/Lopez%20Tratamineto.pdf>

- Lucientes, J., Castillo, J.A., Gracia, M.J., y Peribáñez, M.Á. (2005). Flebotomos, de la biología al control. *REDVET*, 6(8), 1-8. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/636/63612822003.pdf>
- Manna, L., Corso, R., Galiero, G., Cerrone, A., Muzj, P., y Gravino, A.E. (2015). Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. *Parasites Vectors*, 8(289), 1-9. Recuperado de <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-015-0896-0#citeas>
- Maroli, M., Feliciangeli, M.D., Bichaud, L., Charrel, R.N., y Gradoni, L. (2013). Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Medical and Veterinary Entomology*, 27(2), 123-147. Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2915.2012.01034.x>
- Medkour, H., Bitam, I., Laidoudi, Y., Lafri, I., Lounas, A., Hamidat, H.K., ... Mediannikov, O. (2020). Potential of Artesunate in the treatment of visceral leishmaniasis in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*: Efficacy evidence from a randomized field trial. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(12). Recuperado de <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0008947#pntd.0008947.ref031>
- Ministero della Salute. (2018). *Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso veterinario «Scalibor Protectorband 48 cm e 65 cm collare antiparassitario per cani»*. Recuperado de https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2018-11-17&atto.codiceRedazionale=18A07374&elenco30giorni=false
- Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca. (2022). *Personas que viajan con mascotas*. Recuperado de <https://www.gub.uy/ministerio-ganaderia-agricultura-pesca/politicas-y-gestion/personas-viajan-mascotas>
- Ministerio de Salud Pública. (2019). *Guía de diagnóstico, tratamiento y control de la leishmaniasis visceral en Uruguay. Un enfoque desde “Una Salud”*. Recuperado de <https://www.gub.uy/sistema-nacional-emergencias/sites/sistema-nacional-emergencias/files/2019-07/Guia%20de%20diagnostico%20tratamiento%20y%20control%20de%20la%20leishmaniasis%20visceral%20en%20Uruguay.pdf>
- Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. (2010). *Enfermedades infecciosas: leishmaniasis visceral. Guía para el equipo de salud*. Recuperado en <https://www.posadas.gov.ar/images/vector/doc/LEISHMANIASIS%20Enfermedades%20infecciosas%20Leishmaniasis.pdf>
- Miret, J.A., Moreno, J., Nieto, J., Carter, K.C., Mullen, A.B., Ambros, L., ... González, F. (2021). Antileishmanial efficacy and tolerability of combined treatment with non-ionic surfactant vesicle formulations of sodium stibogluconate and paromomycin in dogs. *Experimental Parasitology*, 220. Recuperado de

- <https://www.sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0014489420303647?via%3Dihub#bib4>
- Miró, G., Cardoso, L., Pennisi, M.G., Oliva, G., y Baneth, G. (2008). Canine leishmaniosis--new concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. *Trends in Parasitology*, 24(8), 371-377. Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S1471492208001578?via%3Dihub#bib26>
- Miró, G., Gálvez, R., Mateo, M., Montoya, A., Descalzo, M.A., y Molina, R. (2007). Evaluation of the efficacy of a topically administered combination of imidacloprid and permethrin against *Phlebotomus perniciosus* in dog. *Veterinary Parasitology*, 143(3-4), 375-379. Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0304401706005310?via%3Dihub>
- Moreno, J., y Alvar, J. (2002). Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. *Trends in Parasitology*, 18(9), 399-405. Recuperado de <https://www-sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S1471492202023474?via%3Dihub>
- MSD Salud Animal. (s.f). *Scalibor® Protector Band Antiparasitario Externo para perros*. Recuperado de <https://www.msd-salud-animal.com.ar/productos/scalibor-protector-band-perros/>
- Oddone Costanzo, R. (2012). Leishmaniosis visceral: a 101 años del primer caso diagnosticado en las Américas. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 10(1), 100-104. Recuperado de <file:///C:/Users/Equipo/Downloads/148-449-1-SM.pdf>
- Oliva, G., Nieto, J., Foglia Manzillo, V., Cappiello, S., Fiorentino, E., Di Muccio, T., ... Gradoni, L. (2014). A randomised, double-blind, controlled efficacy trial of the LiESP/QA-21 vaccine in naïve dogs exposed to two *Leishmania infantum* transmission seasons. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8(11), e3408. Recuperado de <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003213>
- Oliveira, C.D.L., Assuncao, R.M., Reis, I.A., y Proietti, F.A. (2001a). Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brasil, 1994-1997. *Cadernos de Saúde Pública*, 17(5), 1231-1239. Recuperado de <https://www.scielo.br/j/csp/a/bZYRNHgTnj4vxVGjhRtfgPp/?format=pdf&lang=en>
- Oliveira, S.G., Bottecchia, M., Bauzer, L.G.S.R., Souza, N.A., Ward, R.D., Kyriacou, C.P., y Peixoto, A.A. (2001b). Courtship Song Genes and Speciation in Sand Flies. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96(3), 403-405. Recuperado de <https://www.scielo.br/j/mioc/a/vrbxFdN8TpvM8NLXBLQTqZS/?lang=en>
- Olivier, M., Gregory, D.J., y Forget, G. (2005). Subversion mechanisms by which *Leishmania* parasites can escape the host immune response: a signaling point of view. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(2), 293-305. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1082797/#r134>

- Organización Mundial de la Salud. (2010). *Control de las leishmaniasis*. Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/82766/WHO_TRS_949_spa.pdf;jsessionid=17716EC1F2D237BE345A510A827E8943?sequence=1
- Organización Mundial de la Salud. (2017). *La OMS informa de los avances sin precedentes en la lucha contra las enfermedades tropicales desatendidas*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news/item/19-04-2017-unprecedented-progress-against-neglected-tropical-diseases-who-reports>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). *Notas descriptivas: Leishmaniasis*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
- Organización Panamericana de la Salud. (2019). *Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas*. Recuperado de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50524/9789275320631_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo, y Programa Nacional de Control de las Leishmaniasis. (2018). *Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Leishmaniasis*. Recuperado de <https://www.mspps.gov.py/dependencias/imt/adjunto/057510-MANUALLEISHMANIASISSENEPA50618actualizado.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. (2020). *Leishmaniasis. Informe Epidemiológico de las Américas*. Recuperado de file:///C:/Users/Equipo/Downloads/OPSCDEVT200041_spa.pdf
- Paulin, S., Frénais, R., Thomas, E., y Baldwin, P.M. (2018). Laboratory assessment of the anti-feeding effect for up to 12 months of a slow release deltamethrin collar (Scalibor®) against the sand fly *Phlebotomus perniciosus* in dogs. *Parasites Vectors* 11(529). Recuperado de <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-3094-z#citeas>
- Petanides, T.A., Koutinas, A.F., Mylonakis, M.E., Day, M.J., Saridomichelakis, M.N., Leontides, L.S., ... Lekkas S. (2008). Factors Associated with the Occurrence of Epistaxis in Natural Canine Leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 866-872. Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2008.0129.x>
- Pinelli, E., Killick-Kendrick, R., Wagenaar, J., Bernadina, W., Del Real, G., y Ruitenbergh, J. (1994). Cellular and humoral immune responses in dogs experimentally and naturally infected with *Leishmania infantum*. *Infection and immunity*, 62(1), 229-235. Recuperado de <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/iai.62.1.229-235.1994>
- Portal Veterinaria. (2020). *Zoonosis reemergente: evolución, prevención y control de leishmaniosis*. Recuperado de <https://www.portalveterinaria.com/salud-publica/articulos/34545/zoonosis-reemergente-evolucion-prevencion-y-control-de-leishmaniosis.html>

- Portal Veterinario de Elanco. (s.f). Seresto® perros. Recuperado de <https://my.elanco.com/es/productos/seresto-perros>
- Ramos, R.A.N., Giannelli, A., Fasquelle, F., Scuotto, A., y Betbeder, D. (2023). Effective immuno-therapeutic treatment of Canine Leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 17(5). Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37216392/>
- Reguera, R.M., Morán, M., Pérez-Pertejo, Y., García-Estrada, C., y Balaña-Fouce, R. (2016). Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, 227, 98-114. Recuperado de [https://www-sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0304401716302709?via%3Dihub](https://www.sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0304401716302709?via%3Dihub)
- Ribeiro, R.R., Michalick, M.S.M., da Silva, M.E., Dos Santos, C.C.P., Frézard, F.J.G., y da Silva, S.M. (2018). Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *BioMed Research International*, 2018, 3296893. Recuperado de <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/3296893/>
- Ríos Yuil, J.M., y Sousa, O. (2010). Inmunología en la infección por *Leishmania*: Conceptos actuales. *Revista Médico Científica*, 23(1), 19-31. Recuperado de <https://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/232/754>
- Roatt, B.M., Aguiar-Soares, R.D., Reis, L.E., Cardoso, J.M., Mathias, F.A., de Brito, R.C., ... Reis AB. (2017). A Vaccine Therapy for Canine Visceral Leishmaniasis Promoted Significant Improvement of Clinical and Immune Status with Reduction in Parasite Burden. *Frontiers in Immunology*, 8(217). Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00217/full#B43>
- Salomón, O.D., Basmajdian, Y., Fernández, M.S., y Santini, M.S. (2011). *Lutzomyia longipalpis* in Uruguay: the first report and the potential of visceral leishmaniasis transmission. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(3), 381-382. Recuperado de <https://www.scielo.br/j/mioc/a/n58R5WtnMt7hNx3Q5DJjF5r/?lang=en#>
- Salomón, O.D., Sinagra, A., Nevot, M.C., Barberian, G., Paulin, P., Estévez, J.O., ... Estevez, J. (2008). First visceral leishmaniasis focus in Argentina. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 103(1), 109-111. Recuperado de <https://www.scielo.br/j/mioc/a/hSWH4mzhQwKtzCNkNNytvmC/?lang=en>
- Salud Pública confirmó noveno caso de leishmaniasis visceral humana en Salto (2022, octubre 18). *Diario Cambio*. Recuperado de <https://diariocambio.com.uy/2022/10/18/salud-publica-confirmando-noveno-caso-de-leishmaniasis-visceral-humana-en-salto/>
- Sánchez-Saldaña, L., Sáenz-Anduaga, E., Pancorbo-Mendoza, J., Zegarra-Del Carpio, R., Garcés-Velasco, N., y Regis-Roggero, A. (2004). Leishmaniasis. *Dermatología Peruana*, 14(2), 82-98. Recuperado de https://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista_N6We_Rev_De_rmatol_14-2.pdf
- Santos, C.d.O., Costa, S.F., Souza, F.S., Mendes, J.M.F., de Pinheiro, C.G.M., Moreira, D.R.d.M., ... de Sá Oliveira, G.G. (2021). Blocking IL-10 signaling with soluble IL-10 receptor restores in vitro specific lymphoproliferative

- response in dogs with leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *PLoS ONE*, 16(1), 1-16. Recuperado de <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239171>
- Saraiva, M., Vieira, P., y O'Garra, A. (2020). Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*, 217(1), 1-19. Recuperado de <https://rupress.org/jem/article/217/1/e20190418/132577/Biology-and-therapeutic-potential-of-interleukin>
- Satragno, D., Lozano, A., Verger, L., Canneva, B., Sequeira, C., Martino, P., ... Soto, C. (2015). *Primer brote de leishmaniosis de transmisión autóctona localidad: Arenitas Blancas, Salto. Proyecto CSIC: "Distribución y estacionalidad del vector Lutzomyia longipalpis"*. Recuperado de <https://www.vetcomunicaciones.com.ar/uploadsarchivos/informe-brote-leishmaniasis.pdf>
- Scayola, P.M. (2018). *Evaluación de las manifestaciones clínicas y los perfiles sanguíneos, hepáticos y renales de caninos positivos a Leishmaniosis visceral en Salto, Uruguay* (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, UDELAR, Montevideo.
- Scayola, P.M., Supparo, E., Cedano, J., y Hernández, Z. (2019). Leishmaniosis visceral: presentación en perros de la ciudad de Salto. Uruguay. *Veterinaria* (Montevideo), 55(211), 37-46. Recuperado de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-48092019000100037&script=sci_arttext
- Schlein, Y. (1993). *Leishmania* and Sandflies: Interactions in the life cycle and transmission. *Parasitology Today*, 9(7), 255-258. Recuperado de <https://www.sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/016947589390070V?via%3Dihub>
- Silva, R.A., Andrade, A.J., Quint, B.B., Raffoul, G.E.S., Werneck, G.L., Rangel, E.F., y Romero, G.A.S. (2018). Effectiveness of dog collars impregnated with 4% deltamethrin in controlling visceral leishmaniasis in *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) populations. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(5). Recuperado de <https://www.scielo.br/j/mioc/a/x4B4pRhbnDCx7ygyxgcRHZJ/?lang=en>
- Silva, S.C.P.F.E., Gomes, L.B., Carvalho, P.C.F.B., Santos, A.G.R.C., Borges, L.F.N.M., Oliveira, C.S.F., ... Soares, D.F.M. (2019). Effectiveness of the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars for preventing transmission of canine leishmaniasis by *Lutzomyia* spp.: A cluster randomized controlled trial. *Preventive Veterinary Medicine*, 171. Recuperado de <https://www.sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0167587719302909?via%3Dihub>
- Silva, F.L., Oliveira, R.G., Silva, T.M., Xavier, M.N., Nascimento, E.F., y Santos, R.L. (2009). Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, 160(1-2), 55-59. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19046812/>
- Singh, O.P., y Sundar, S. (2014). Immunotherapy and targeted therapies in treatment of visceral leishmaniasis: current status and future prospects. *Frontiers in*

- Immunology*, 5(296), 1-9. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00296/full>
- Soares, C.S., Duarte, S.C., y Sousa, S.R. (2016). What do we know about feline leishmaniosis? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(6), 435-442. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116620/>
- Solano-Gallego, L. (2013). *Leishmaniosis. Una revisión actualizada*. Zaragoza: Servet.
- Solano-Gallego, L., Koutinas, A., Miró, G., Cardoso, L., Pennisi, M.G., Ferrer, L., ...Baneth, G. (2009). Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 165(1a2), 1-18. Recuperado de <https://www.sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0304401709003124?via%3Dihub>
- Solano-Gallego, L., Miró, G., Koutinas, A., Cardoso, L., Pennisi, G.M., Ferrer, L., ...Baneth, G. (2011). Leish Vet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites vectors*, 4(86). Recuperado de <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-4-86#citeas>
- Titus, R.G., y Ribeiro, J.M. (1988). Salivary gland lysates from the sand fly *Lutzomyia longipalpis* enhance *Leishmania* infectivity. *Science*, 239(4845), 1306-1308. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3344436/>
- Uruguay. (2017, enero 12). Ordenanza N° 34. Recuperado de <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-34017-leishmaniasis>
- Uruguay. (2019, agosto 29). Ordenanza N° 1069. Recuperado de <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-1069019-ordenanza-1069-traslado-caninos-fuera-limites>
- Uruguay. (2021, octubre 1). Ordenanza N° 1.404. Recuperado de <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-1404021-leishmaniasis>
- Velez, R., Domenech, E., Cairó, J., y Gállego, M. (2020). The impact of canine leishmaniosis vaccination with Canileish® in *Leishmania infantum* infection seroprevalence studies. *Acta Tropica*, 202, 105259. Recuperado de <https://www.sciencedirect-com.proxy.timbo.org.uy/science/article/pii/S0001706X19304619?via%3Dihub>
- Velez, R., y Gállego, M. (2020). Commercially approved vaccines for canine leishmaniosis: a review of available data on their safety and efficacy. *Tropical Medicine and International Health*, 25(5), 540-557. Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13382>
- Vera López, M. (s.f.). *Combatir la Leishmaniosis con Nutrición Ortomolecular*. Recuperado de <https://veterinariaortomolecular.com/combater-la-leishmaniosis-con-nutricion-ortomolecular/>
- Volf, P., y Volfova, V. (2011). Establishment and maintenance of sand fly colonies. *Journal of Vector Ecology*, 36(Supplement 1), 1-9. Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1948-7134.2011.00106.x>

- Wilson, E.B., y Brooks, D.G. (2011). The role of IL-10 in regulating immunity to persistent viral infections. En R. Ahmed, T. Honjo (Ed.), *Negative Co-Receptors and Ligands. Current Topics in Microbiology and Immunology* (vol 350, pp. 39-65). Berlin: Springer.
- Yasur-Landau, D., Jaffe, C.L., David, L., y Baneth, G. (2016). Allopurinol Resistance in *Leishmania infantum* from Dogs with Disease Relapse. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(1). Recuperado de <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004341>
- Zivicnjak, T., Martinković, F., Marinculić, A., Mrljak, V., Kucer, N., Matijatko, V, ... Barić-Rafaj, R. (2005). A seroepidemiologic survey of canine visceral leishmaniosis among apparently healthy dogs in Croatia. *Veterinary Parasitology*, 131(1-2), 35-43. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15946800/>