

**UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS**  
**INSTITUTO DE PATOLOGIA ANIMAL**

*Dirofilaria immitis*

ENFERMEDAD DEL GUSANO DEL CORAZÓN.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Memoria de Título presentada como parte  
de los requisitos para optar al TÍTULO DE  
MÉDICO VETERINARIO.

**MARÍA PAZ MUÑOZ GAJARDO**

**VALDIVIA-CHILE**

**2003**

**PROFESOR PATROCINANTE**

\_\_\_\_\_  
**Dr. Gerold Sievers P.**

**PROFESORES CALIFICADORES**

\_\_\_\_\_  
**Dra. Carolina Gallardo M.**

\_\_\_\_\_  
**Dr. Gastón Valenzuela J.**

**FECHA DE APROVACIÓN:** \_\_\_\_\_

A mi profesor patrocinante por su cariñoso aliento,  
a mi madre por su apoyo incondicional siempre,  
a mi señor esposo compañero de vida  
y a mi hijo Renato, nuestra luz.

## ÍNDICE

|                                  | <b>Página</b> |
|----------------------------------|---------------|
| <b>1. RESUMEN</b>                | <b>1</b>      |
| <b>2. SUMMARY</b>                | <b>2</b>      |
| <b>3. INTRODUCCIÓN</b>           | <b>3</b>      |
| <b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>     | <b>5</b>      |
| <b>5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> | <b>6</b>      |
| <b>6. DISCUSIÓN</b>              | <b>55</b>     |
| <b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>           | <b>59</b>     |

## ÍNDICE DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

|                                                                            | <b>Página</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>5.1. TAXONOMÍA Y MORFOLOGÍA</b>                                         | <b>6</b>      |
| <b>5.2. CICLO BIOLÓGICO</b>                                                | <b>7</b>      |
| 5.2.1. Desarrollo en el mosquito                                           | 7             |
| 5.2.2. Desarrollo en el mamífero hospedador                                | 9             |
| <b>5.3. EPIDEMIOLOGÍA</b>                                                  | <b>12</b>     |
| 5.3.1. Factores de riesgo para la infección relacionados con el hospedador | 12            |
| 5.3.2. Factores de riesgo para la infección relacionados con el vector     | 13            |
| 5.3.3. Prevalencia                                                         | 14            |
| <b>5.4. PATOGÉNESIS</b>                                                    | <b>15</b>     |
| 5.4.1. Endoarteritis pulmonar proliferativa                                | 15            |
| 5.4.2. Hipertensión pulmonar                                               | 16            |
| 5.4.3. Hipertrofia e insuficiencia cardiaca derecha                        | 17            |
| 5.4.4. Alteración del parénquima pulmonar                                  | 18            |
| 5.4.5. Lesión renal                                                        | 20            |
| 5.4.6. Lesión hepática                                                     | 20            |
| 5.4.7. Otras alteraciones orgánicas                                        | 20            |
| 5.4.8. Síndrome de la vena cava                                            | 21            |
| <b>5.5. SIGNOS CLÍNICOS</b>                                                | <b>24</b>     |
| <b>5.6. DIAGNÓSTICO</b>                                                    | <b>27</b>     |
| 5.6.1. Examen físico                                                       | 27            |
| 5.6.2. Pruebas para la detección de microfilarias                          | 27            |
| 5.6.3. Pruebas serológicas                                                 | 30            |
| 5.6.4. Radiografías torácicas                                              | 33            |
| 5.6.5. Angiografía                                                         | 35            |
| 5.6.6. Ecocardiografía                                                     | 35            |
| 5.6.7. Electrocardiografía                                                 | 36            |
| 5.6.8. Exámenes clínico patológicos                                        | 36            |
| <b>5.7. TRATAMIENTO</b>                                                    | <b>39</b>     |
| 5.7.1. Evaluación y clasificación de los animales con dirofilariosis       | 39            |
| 5.7.2. Tratamiento contra los parásitos adultos o terapia adulticida       | 41            |
| 5.7.3. Tratamientos auxiliares                                             | 47            |
| 5.7.4. Tratamiento contra las microfilarias                                | 47            |
| 5.7.5. Extracción quirúrgica de los parásitos                              | 50            |
| <b>5.8. PROFILAXIS</b>                                                     | <b>51</b>     |
| 5.8.1. Quimioprofilaxis                                                    | 51            |
| 5.8.2. Vigilancia y control de la dirofilariosis                           | 54            |

## 1. RESUMEN

*Dirofilaria immitis*, es un nemátodo filarioideo que provoca la “enfermedad del gusano del corazón”. Tiene una amplia distribución mundial, siendo endémica en todos los países de Sudamérica, excepto Chile.

En algunos sectores de Chile, se dan las condiciones medioambientales y biológicas como para que se complete el ciclo de esta parasitosis y, por lo tanto, se puede considerar un país potencialmente en riesgo de infección.

Esta revisión bibliográfica se centra en la dirofilariosis en el perro, abarcando los siguientes temas: taxonomía, morfología, ciclo de vida, epidemiología, patogénesis, signología clínica, diagnóstico, tratamiento, prevención y control.

**Palabras claves:** *Dirofilaria immitis*, perro, revisión bibliográfica.

## 2. SUMMARY

### ***Dirofilaria immitis*, “Heartworm disease”. A review.**

*Dirofilaria immitis*, is a filaroid nematode that causes “heartworm disease”. It has a world-wide distribution, being endemic in all countries of South America, except Chile.

In some sectors of Chile, the environmental and biological conditions occur so that the cycle of this parasite could be completed and, therefore, it is possible to be considered potentially a country in infection risk.

This review is centered in the dirofilariosis in the dog, including the following subjects: taxonomy, morphology, life cycle, epidemiology, pathogenesis, clinical signology, diagnosis, treatment, prevention and control.

**Key words:** *Dirofilaria immitis*, dog, bibliographical review.

### 3. INTRODUCCIÓN

La infección causada por el nemátodo *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856), tiene varias denominaciones, como por ejemplo dirofilariosis, verminosis cardiaca, enfermedad por gusanos cardiacos, enfermedad del gusano del corazón o heartworm disease (Rawlings y Calvert, 1997). Al contrario de lo que se piensa por su denominación, el parásito en su estado adulto reside principalmente en las arterias pulmonares del huésped definitivo, manteniéndose en ellas gracias a la circulación sanguínea y cuando ésta cesa, los vermes caen al ventrículo derecho donde se encuentran en los exámenes post mortem (Kittleson y Kienle, 2000).

El principal hospedador definitivo y reservorio de la dirofilariosis, es el perro doméstico, pero también se incluyen cánidos salvajes como coyotes, lobos y zorros. Otros posibles huéspedes definitivos alternativos son el gato doméstico, mustélidos (hurones) y leones marinos de California, en los cuales hay desarrollo completo del parásito pero con una parasitación de baja intensidad y generalmente amicrofilarémica (Forrester y col., 1973; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999). Se han descrito como hospedadores accidentales los osos, mapaches, félidos silvestres como el león africano, caballos (Gómez y col., 1999; Rubio, 2000\*) y el hombre (Muro y col., 1999). Hayasaki (1996) logró la infección experimental en conejos. En general, como en la mayoría de los demás mamíferos, los hospedadores accidentales pueden resultar infectados pero no llegar a producir microfilaremia y, por lo tanto, no actúan como reservorios (Miller, 1999).

La dirofilariosis ha sido denunciada en casi todo el mundo, sobre todo en zonas tropicales y subtropicales ribereñas o con humedad constante (Polizopoulou y col., 2000; Rosa y col., 2000), debido a que los climas cálidos y húmedos, proporcionan las condiciones ecológicas ideales para el desarrollo del mosquito vector (Muro y col., 1999). Pero el parásito se está adaptando a zonas de clima continental, en las que su transmisión se limita a las estaciones templadas y cálidas (Gómez y col., 1999). La enfermedad se ha diseminado tanto en la última década que ha dado lugar a la formación de clínicos especialistas en dirofilariosis (Urquhart y col., 2001).

La presencia de *D. immitis*, es un problema endémico en todo Estados Unidos (Miller, 1999; Rosa y col., 2000; Theis y col., 1999), Japón (Rosa y col., 2000), Australia (Bidgood y Collins, 1996; Trees y Shaw, 1999), centro y norte de Grecia (Polizopoulou y col., 2000), Europa (Rosa y col., 2000) especialmente al norte de Italia y España (Polizopoulou y col., 2000), sur de Canadá, México, Caribe, Asia continental, Sudamérica, territorios insulares del Pacífico, Africa occidental y meridional (Miller, 1999). En Argentina, hay áreas endémicas que evidencian un notable aumento de la prevalencia, lo que se correlaciona con el mayor número de casos clínicos en perros y gatos (Rosa y col., 2002).

---

\* RUBIO, V. A. 2000. Dirofilariosis felinas de importancia.

En: <http://www.aamefe.org.ar/dirofilariosis.html>



En Latino América, Chile es el único país que se encuentra libre de infección, pero se han presentado casos clínicos en animales procedentes o que tuvieron una estadía en un país vecino, especialmente Argentina (Fredes, 2003\*). Dichos casos ofrecen bastante dificultad diagnóstica a los Médicos Veterinarios clínicos, debido al poco conocimiento que tienen de esta parasitosis y a que la signología general es muy similar a otras patologías.

Es de importancia que los Médicos Veterinarios chilenos tengan una mejor percepción de una parasitosis de índole mundial, que además es una zoonosis afortunadamente asintomática y, más aún, si existe la posibilidad que ingrese al país. Igualmente es trascendente que el profesional esté capacitado como para enfrentar una enfermedad emergente, saber controlarla y convertirla en un mal menor.

A la fecha en Chile, no se han publicado trabajos sobre la existencia de un huésped intermediario que permita el desarrollo del parásito hasta su forma infectante. Sin embargo, el parásito podría adaptarse a los culícidos que están presentes, o eventualmente podría introducirse alguna de las setenta especies de mosquitos (Barriga, 2002), que actúan como hospedadores intermediarios y vectores biológicos de *D. immitis*.

En los últimos 40 años, han aumentado los casos humanos de afecciones pulmonares causadas por *D. immitis*, en lugares donde la infección es endémica en gran parte de la población canina (Cancrini y col., 2000; Gómez y col., 1999; Muro y col., 1999). La infección generalmente es asintomática, pero han aumentado las descripciones de dolor al pecho, tos, esputo hemoptoico, fiebre y ascitis. Radiológicamente la imagen es compatible con un nódulo solitario o múltiples, de bordes bien definidos y lisos, forma esférica u ovoide y densidad homogénea, que han sido denominados como “lesiones en moneda”. Estas lesiones son benignas, pero en ocasiones se confunden con nódulos cancerosos, lo que puede conducir a una cirugía torácica innecesaria (Bowman y Lynn, 1999; Georgi y Georgi, 1994; Muro y col., 1999). En áreas endémicas de España occidental con 33% de los perros infectados, se han demostrado seroprevalencias de 21% en la población humana. La dirofilariosis humana se considera una parasitosis subdiagnosticada, debido a que los clínicos no la relacionan con la signología (Muro y col., 1999). Al no existir tratamiento farmacológico específico para el hombre es básico el control en la población canina (Gómez y col., 1999).

Los objetivos de este escrito son: a) Recopilar, resumir y analizar críticamente los aportes de publicaciones científicas internacionales, b) Obtener un escrito que presente en forma ordenada y fácil de comprender, todos los datos de mayor relevancia con respecto al tema.

---

\* Dr. F. Fredes M. (2003). Comunicación personal. Instituto de parasitología. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile.

#### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

En la recopilación de bibliografía se recurrió fundamentalmente a las bibliotecas de la Universidad Austral de Chile (Valdivia), Universidad de Chile (Santiago) y Universidad Santo Tomás (Santiago).

Para la búsqueda de artículos, se utilizó las bases de datos ISI WEB OF SCIENCE y WebSPIRS (CAB) disponibles en la biblioteca de la Universidad Austral de Chile, restringiéndose al período entre 1990 al 2003. Se utilizaron las siguientes palabras claves: *Dirofilaria immitis*, dirofilariosis, dirofilariasis, filariosis, heartworm, verminosis cardíaca, síndrome cava, caval syndrome. De la información obtenida, se elaboró una lista con la selección de aquellos artículos que mencionaban la enfermedad dentro del título o el resumen, en perros, gatos o humanos.

Para la búsqueda de libros, se utilizó la base de datos disponible en cada biblioteca seleccionando por las siguientes palabras claves: veterinaria, parasitología, pequeños animales, caninos, perros, cardiología, medicina interna.

A medida que se encontraban los artículos y los libros, se le designó a cada autor un número correlativo. De la bibliografía citada en cada texto, se extrajo aquellos que tuviesen un título pertinente al tema y sin importar el año de publicación se fueron agregando a la lista de búsqueda.

Algunos escritos en inglés, portugués o italiano se tradujeron directamente, pero la mayoría se tradujo mediante el programa "Power Translator 7.0". Se utilizó Internet, sólo para la búsqueda de imágenes, aclarar dudas o completar alguna información.

La información de cada artículo o capítulo de libro se clasificó en los siguientes temas: taxonomía, morfología, ciclo de vida, epidemiología, patogénesis, signos clínicos, diagnóstico, tratamiento, profilaxis y control. Al final de cada párrafo y al ingresarlo al capítulo "Bibliografía" de la Memoria, se identificó a cada autor con su respectivo número entre paréntesis.

Una vez finalizada la búsqueda de información, se procedió a hacer el trabajo de edición, enfrentando las opiniones de los distintos autores, extrayendo lo más relevante, de utilidad práctica o de conocimiento básico. A medida que se iban formando los párrafos, se cambiaba los números por los autores correspondiente y su año de publicación.

El trabajo realizado es de tipo descriptivo, por lo tanto no se utilizaron las pruebas de hipótesis ni la inferencia causal.

## 5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 5.1. TAXONOMÍA Y MORFOLOGÍA

Taxonómicamente se clasifica como perteneciente al Phylum Nematelminthes, Clase Nematoda, Orden Spirurida, Suborden Spirurina, Superfamilia Filarioidea, Familia Filariidae, Género *Dirofilaria* y Especie *immitis* (Borchert, 1964; Urquhart y col., 2001).

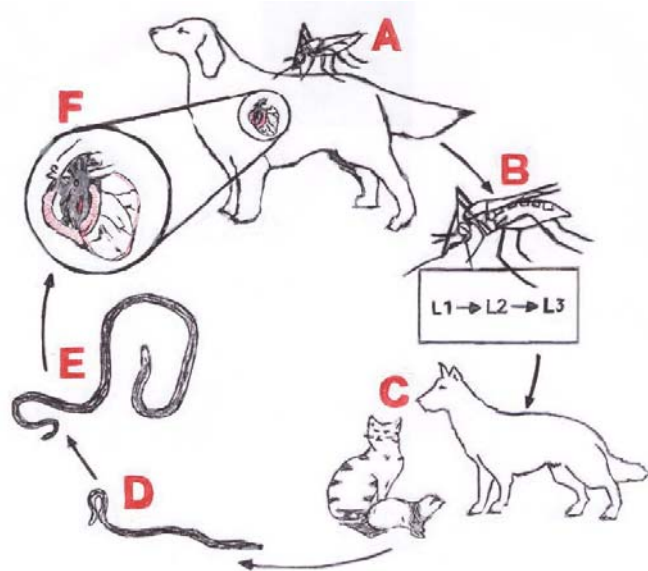
*Dirofilaria immitis* es un nemátodo filiforme y cilíndrico, de color blanco que posee una cutícula con estriaciones transversales y longitudinales. En su extremo anterior que no se adelgaza se encuentran: apertura oral pequeña con labios, cápsula bucal rudimentaria sin órganos de fijación, diez pequeñas papilas cefálicas, sin faringe, esófago con porción anterior muscular y posterior glandular no muy bien delimitadas. El ano se ubica en posición subterminal. Presentan dimorfismo sexual marcado (Borchert, 1964; Gómez y col., 1999; Levine, 1978).

**Hembras:** miden de 13,5 a 30 cm. de largo y de 1 a 1,3 mm. de diámetro. La vulva se encuentra ligeramente detrás del esófago (Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000; Levine, 1978; Mehlhorn y col., 1993). Su extremo caudal es redondeado y no enrollado. Son ovovivíparas, liberando microfilarias a la circulación (Gómez y col., 1999).

**Machos:** son de menor tamaño, miden 9,5 a 20 cm. de largo, con 0,7 a 0,9 mm. de diámetro. Su extremo posterior termina en espiral. Posee espículas desiguales en forma y tamaño, la derecha es corta y roma de 175 a 229  $\mu\text{m}$ . de longitud y la izquierda larga y afilada de 300 a 375  $\mu\text{m}$ ., no posee gubernáculo (Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Levine, 1978; Mehlhorn y col., 1993). Su extremo posterior está provisto de dos pequeñas aletas laterales, además posee 4 a 5 pares de papilas preanales más un par de papilas grandes y 4 a 5 papilas pequeñas postanales (Borchert, 1964).

**Microfilarias:** en promedio miden alrededor de 308  $\mu\text{m}$ . de largo (con un rango de 295 a 325  $\mu\text{m}$ .) y 5 a 7,5  $\mu\text{m}$ . de ancho, fusiformes, el extremo cefálico es ahusado y el extremo caudal puntiagudo y recto, no poseen vaina (Blagburn, 1994; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Urquhart y col., 2001).

## 5.2. CICLO BIOLÓGICO



**Figura 1:** Ciclo biológico de la *Dirofilaria immitis*.

En: [http://cal.nbc.upenn.edu/merial/hrtworm/hw\\_1a.htm](http://cal.nbc.upenn.edu/merial/hrtworm/hw_1a.htm)

### 5.2.1. Desarrollo en el mosquito:

Los mosquitos vectores pertenecen al Phylum Arthropoda, Clase Insecta, Orden Diptera, Suborden Nematocera, Familia Culicidae. Los Culicidae, son mosquitos pequeños, poco voluminosos y de patas largas, vectores de la malaria, filarias y virus. La familia tiene sobre 3.000 especies incluidas en 34 géneros (Urquhart y col., 2001).

Al menos setenta especies de culícidos de los géneros *Aedes*, *Anopheles* y *Culex*, son receptivos como hospedadores intermediarios y vectores biológicos de *D. immitis*, aunque la capacidad de transmitirlo sólo se ha demostrado en diez especies: siete *Aedes*, dos *Anopheles* y un *Culex*. Las especies de mosquitos no susceptibles parecen carecer de anticoagulinas, de modo que la ingesta de sangre coagula en el interior del intestino del mosquito, dejando atrapadas a las larvas (Barriga, 2002; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Ludlam y col., 1970).

El ciclo de la dirofilariosis (Figura 1) requiere de un mosquito hembra (A), que ingiera sangre de un mamífero susceptible a *D. immitis*, y que tenga larvas de primer estado en circulación (L<sub>1</sub>), denominadas microfilarias (Kittleson y Kienle, 2000). Una vez que el mosquito ingiere las microfilarias (B), estas migran desde el intestino al hemocele, para después desplazarse hacia los túbulos de Malpighi en 24 a 36 horas, donde penetran hacia el citoplasma de las células primarias (Bowman y Lynn, 1999; Bradley y col., 1984; Levine, 1978). Los primeros 4 días el parásito se vuelve móvil, se acorta y ensancha tomando forma de "salchicha". Estas formas larvarias del parásito, vuelven a entrar al lumen de los túbulos de

Malpighi cerca de 5 días después de la infección. La primera muda ocurre a los 8 a 10 días transformándose en L<sub>2</sub>, fase durante la cual se forman los órganos internos. La muda a larvas L<sub>3</sub>, ocurre a los 12 a 13 días después de la infección, tomando la apariencia de adultos en miniatura. Durante los siguientes 2 a 3 días crecen en longitud (Bowman y Lynn, 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Levine, 1978).

Tras aproximadamente 2 semanas de desarrollo, las L<sub>3</sub> ya infectantes, migran a través del cuerpo del mosquito hasta el espacio cefálico, llegando a las glándulas salivales y proboscide, donde aguardan a que el mosquito se alimente (Bowman y Lynn, 1999; Georgi y Georgi, 1994; Gómez y col., 1999).

La proboscis picadora del mosquito se proyecta hacia delante, es larga, delgada y adaptada para perforar y absorber sangre. La hipofaringe posee un conducto salivar que libera anticoagulante (Urquhart y col., 2001). Las L<sub>3</sub> de *D. immitis* atraviesan la punta del labelo, rompiendo la membrana quitinosa de la proboscis llegando, de esa forma, a la piel del nuevo huésped junto con una gota de hemolinfa que impide su desecación. Finalmente ingresan al mamífero por el canal de la picadura (Boch y Supperer, 1982; Borchert, 1964; Hendrix y col., 1980).

El tiempo de maduración de la larva en el mosquito depende mucho de la temperatura ambiental; entre 25 y 32° C. y 60 a 90% de humedad se completa el desarrollo de la microfilaria en 10 a 14 días y a 18° C. demora 30 días. En zonas tropicales o en época estival, el proceso sólo demora de 8 a 10 días, con un mínimo de 6 días. Si la temperatura ambiental media es inferior a 14° C. las larvas no maduran, pero pueden sobrevivir en el mosquito hibernante y completar su desarrollo cuando las temperaturas superan ese umbral (Atkins, 1994; Barriga, 2002; Gómez y col., 1999; Wu y col., 1995). Las larvas se desarrollan más rápido en algunas especies de mosquitos que en otras (Tolbert y Johnson, 1982).

Respecto a la cantidad de microfilarias que los mosquitos pueden transmitir, Lai y col. (2000), observaron que podían ingerir entre 12 y 68 microfilarias desde sangre con distinta densidad microfilarial, sin embargo, no hubo diferencias significativas en el número de larvas que alcanzaron el estado infectante que fue de 1 a 3 larvas. Este número limitado, se debería a la inmunorespuesta del mosquito, como melanización y encapsulación de las microfilarias ingeridas (Bradley y Nayar, 1985; Chen y Chen, 1995; Christensen y Sutherland, 1984; Lai y col., 2000). Dependiendo de la especie, un mosquito puede transmitir un máximo de 10 larvas infectantes (Dillon, 2000).

En los mosquitos, los túbulos de Malpighi desempeñan un papel central en la excreción y la regulación de iones de agua de la hemolinfa (Bradley y Nayar, 1985; Lai y col., 2000), función similar a la que cumplen los riñones de los vertebrados (Kittleson y Kienle, 2000). El proceso de muda de las microfilarias, destruye las células primarias de los túbulos de Malpighi, por ello, un número pequeño de parásitos no afecta el sistema excretor de los mosquitos, pero altas cargas pueden destruir los túbulos de Malpighi, dando por resultado la muerte del mosquito (Lai y col., 2000; Palmer y col., 1986).

### 5.2.2. Desarrollo en el mamífero hospedador:

Las larvas L<sub>3</sub>, de aproximadamente 1mm. de largo, penetran al mamífero (C) a través de la perforación de la piel provocada por el mosquito, y luego migran por los tejidos a localizaciones intermedias como membranas submusculares, tejido subcutáneo, subserosas, tejido adiposo y ocasionalmente a los músculos (Barriga, 2002; Georgi y Georgi, 1994; Kittleson y Kienle, 2000; Winter, 1959). La muda a L<sub>4</sub> ocurre entre 2 y 12 días después de la inoculación (D), pudiendo demorar hasta 70 días (Hayasaki, 1996; Kotani y Powers, 1982) y llega a medir cerca de 1,5 mm. de largo (Bowman y Lynn, 1999). Las L<sub>4</sub> pueden encontrarse en los tejidos anteriormente mencionados hasta 4 meses antes de mudar a adultos juveniles y entrar en la circulación venosa (Goggin y col., 1997). La transformación de L<sub>4</sub> a L<sub>5</sub> (E), ocurre 50 a 70 días post inoculación (Atkins, 1994; Kotani y Powers, 1982;).

El estado larval L<sub>5</sub> de adulto inmaduro, tiene una gran movilidad y capacidad de penetración en los tejidos, lo que explica las frecuentes localizaciones ectópicas. A los 70 a 120 días post inoculación penetra en una vena sistémica y es transportada por el torrente sanguíneo hasta las arterias pulmonares (F), en cuyas ramas terminales quedan fijadas; de esta forma ingresa al sistema cardiopulmonar. Las arterias del lóbulo caudal reciben un mayor flujo sanguíneo, sobre todo la arteria pulmonar caudal derecha y, por lo tanto, en ellas se aloja un mayor número de filarias (Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Luebke y Nelson, 1998). En los pulmones maduran por alrededor de 3 meses más (Atkins, 1994; Hayasaki, 1996; Kume e Itagaki, 1995). En el momento en que los gusanos alcanzan las arterias pulmonares miden de 20 a 40 mm. de largo. A los 85 a 120 días después de la infección alcanzan longitudes de 3,2 a 11 cm. (Bowman y Lynn, 1999; Levine, 1978).

El número de gusanos adultos albergados puede variar de 1 a más de 250 en el perro (Kittleson y Kienle, 2000). En áreas endémicas, se estima que el promedio es de 15 vermes por perro infectado (Dillon, 2000\*). Hasta 50 gusanos adultos en un perro de 25 kg. pueden encontrar residiendo en las arterias pulmonares caudales. Con cantidades superiores, los parásitos se movilizan al corazón y se ubican en la aurícula y el ventrículo derecho llegando hasta la vena cava (Rawlings y Calvert, 1997). La supervivencia de *D. immitis* en el perro es de 3 a 8 años (Atkins, 1994; Dillon, 2000; Miller, 1999; Newton, 1968).

Si ambos sexos están presentes en las arterias pulmonares, las hembras aparecen fertilizadas cerca de los 120 días después de la infección y pueden continuar reproduciéndose por más de cinco años (Bowman y Lynn, 1999). El período prepatente, es decir, el período entre la infección hasta que las microfilarias son detectadas en la circulación sanguínea, es de mínimo 5 hasta 7 meses en perros. Microfilaremias están presentes en el 60% de los perros con dirofilariosis (Atkins, 1994; Dillon, 2000; Gómez y col., 1999; Hayasaki, 1996; Luebke y Nelson, 1998).

---

\* DILLON, R. 2000. Dirofilariosis in Dogs and Cats.  
[www.vetmed.auburn.edu/distance/cardio/aiello.htm](http://www.vetmed.auburn.edu/distance/cardio/aiello.htm)

La concentración de microfilaremia después de hacerse patente, suele aumentar mucho los próximos 6 meses y con posterioridad declina. Las microfilarias viven por hasta dos años y medio (Bowman y Lynn, 1999; Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997). No existe relación entre la concentración de microfilarias y el número de hembras adultas, pueden encontrarse incluso en caso de ausencia de vermes adultos (Gómez y col., 1999).

Las microfilarias se encuentran todo el tiempo en la circulación periférica, pero para facilitar la transmisión, aumentan su concentración a la hora en que su vector se alimenta (**A**), esta característica se llama periodicidad. Las microfilarias de *D. immitis*, incrementan su concentración sanguínea cuando la temperatura ambiente es cálida, después de comer, y tarde en la noche, lo que pueden estar relacionado con el hecho que los perros son más activos de noche y duermen de día (Barriga, 2002; Wu y col., 1995). Pero otros investigadores han demostrado niveles máximos al medio día y patrones de distribución impredecibles (Kittleson y Kienle, 2000).

Las microfilarias tienen gran capacidad para emigrar intravascular y extravascularmente por todos los órganos, pudiendo pasar de la madre al feto transplacentariamente, lo que permite detectarlas en cachorros (Gómez y col., 1999; Todd y Howland, 1983). Las larvas transmitidas de esta forma, no llegan a transformarse en parásitos adultos, ya que requieren del paso por el mosquito y son destruidas por el sistema inmune, pero son infectivas para los mosquitos. Lo mismo ocurre con las microfilarias que pasan por transfusiones sanguíneas (Kittleson y Kienle, 2000; Luebke y Nelson, 1998).

Localizaciones ectópicas o precordiacas de filarias adultas, pueden ser: cámara anterior del ojo, quistes interdigitales hipodérmicos, quistes intramusculares y abscesos, bronquiolos, cavidad peritoneal, bazo, hígado. En el sistema nervioso central se encuentran en los ventrículos laterales del cerebro y espacio raquídeo de la columna vertebral. También se han encontrado dirofilarias adultas en el atrio y ventrículo izquierdo, desplazándose hacia el sistema arterial sistémico como en las arterias y ramas de la aorta abdominal, arterias de las extremidades posteriores y arterias cerebrales (Goggin y col., 1997; Gómez y col., 1999; Thornton, 1978).

La presencia de parásitos en una arteria sistémica podría explicarse por la persistencia del conducto arterioso o un defecto en el septo interventricular del corazón, que permita la comunicación de derecha a izquierda (Kittleson y Kienle, 2000). Las dirofilarias adultas, carecen de estructuras mecánicas para la penetración y migración a través de paredes de vasos, siendo más probablemente que lleguen a situaciones aberrantes como resultado de la migración de las L<sub>3</sub> y L<sub>4</sub> (Goggin y col., 1997).

Los animales que están infectados con dirofilarias adultas y sin microfilaremia tienen lo que se llama una “enfermedad oculta”. La incidencia de las infecciones ocultas varía según la región geográfica de 5 al 67% en perros (Bistner y Ford, 1995; Labarthe y col., 1998; Rawlings y col., 1982), pudiendo ser de hasta 80% en áreas hiperendémicas (Gómez y col., 1999). Los perros con infecciones ocultas pueden ser amicrofilarémicos debido a: erradicación inmunomediada de las microfilarias (causa un tercio de las dirofilariosis ocultas), infecciones

con un solo sexo, infección prepatente, tratamiento microfilaricida antes de o sin el uso de adulficida, esterilidad de los vermes adultos inducida con drogas (Blagburn, 1994; Labarthe y col., 1998; Rawlings y col., 1982).

Una vez que desaparecen las microfilarias de la circulación por destrucción inmunomediada no suelen aparecer más, la inmunidad montada produciría declinación del nacimiento de las microfilarias. A medida que aumenta el número de gusanos adultos, disminuye la cantidad de microfilarias producidas por hembra (Rawlings y Calvert, 1997).

Pueden encontrarse microfilarias sin adultos cuando pasan transplacentalmente o vía transfusión sanguínea y en caso de muerte de adultos, natural o inducida con drogas (Lois y Vecchione, 2001\*).

---

\* LOIS, A. A., S. M. VECCHIONE. 2001. Nueva enfermedad zonal. Dirofilariosis.  
[www.veterinaria.org/articulos/articulo.cfm?articulo=001004&buscar=&donde=1&pag=1](http://www.veterinaria.org/articulos/articulo.cfm?articulo=001004&buscar=&donde=1&pag=1)



### 5.3. EPIDEMIOLOGÍA

#### 5.3.1. Factores de riesgo para la infección relacionados con el hospedador:

La especie animal: El principal hospedador definitivo y reservorio de la dirofilariosis es el perro, pero otros cánidos silvestres tienen un importante rol en la transmisión, asegurando la permanencia de la enfermedad en zonas endémicas, a pesar de que los perros domésticos reciban la medicación preventiva. Cánidos domésticos y salvajes, tienen tres veces más probabilidad de ser infectados que los gatos (Donahoe, 1975; Kittleson y Kienle, 2000; Rawlings y Calvert, 1997).

La raza y el tamaño: En los perros, las razas más expuestas e infectadas con mayor asiduidad, son Pastor Alsaciano, Pointer Inglés, Setters, Retrievers y Beagle. El Boxer tiene una incidencia inusualmente alta (Rawlings y Calvert, 1997). En general los perros de casta grande (más de 22 kilos) son más afectados (Polizopoulou y col., 2000; Selby y col., 1980).

El sexo: Los perros machos tendrían una probabilidad más alta de infectarse que las hembras, en un cociente de 4:1 (Kittleson y Kienle, 2000). En un estudio en Argentina se encontró un cociente macho: hembra de 1,8:1 (Rosa y col., 2002). Los machos se infectarían más a menudo por su tendencia a vagar, o por su uso para deportes, buscadores, recobradores o caza teniendo una mayor exposición al mosquito (Selby y col., 1980).

La edad: En los perros se ha visto que la edad es un factor importante de alto riesgo ( $R=9.5$ ) en la categoría de 4 a 8 años (Rosa y col., 2002; Selby y col., 1980). La incidencia de infección aumenta con la edad, lo que podría deberse a la acumulación de vermes, pero esta tendencia se invierte con edad avanzada, encontrándose las menores tasas de parasitación en perros de más de 10 años, relacionado quizás con la vida media del parásito, muerte de la población susceptible o al desarrollo de inmunidad tras exposiciones repetidas (Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000). Las regiones endémicas se caracterizan por perros infectados dentro del año de vida, mientras que en muchos sectores se les reconoce entre los 3 y 15 años (Rawlings y Calvert, 1997).

El hábitat: Según Rawlings y Calvert (1997), los perros de exterior se infectan con mayor frecuencia, teniendo 4 a 5 veces más posibilidades de infectarse. Elevada densidad de perros en el área donde los vectores están presentes, prolongado período de patencia con microfilarias circulantes y la ausencia de respuesta inmune eficaz frente a los parásitos establecidos, son factores importantes en la diseminación (Urquhart y col., 2001)

La función: La población de mayor riesgo es la sometida a constantes contactos con el mosquito vector, como es el caso de perros rurales no controlados, sin cobijo permanente, los de caza, pastoreo, competición, y los que son trasladados a lugares endémicos aunque sea por corto tiempo (Gómez y col., 1999). La mayoría de los perros machos, de gran tamaño viven en el exterior, de este modo interactúan varios factores. La longitud del pelaje parece no influir,

tomando en cuenta que los mosquitos son capaces de succionar sangre incluso a través de la ropa en los humanos (Kittleson y Kienle, 2000; Urquhart y col., 2001).

### 5.3.2. Factores de riesgo para la infección relacionados con el vector:

La eficacia y capacidad vectorial de los mosquitos depende del desarrollo de las piezas bucales, capacidad anticoagulante de la saliva, la respuesta inmunitaria con encapsulación melanótica de las larvas del parásito, el número de tomas de sangre para la realización de las puestas, la prolificidad y el rango de vuelo (que puede ser de varios kilómetros), siendo el viento y la intensidad de la luz, factores importantes en su dispersión como vectores. El tamaño de la población depende de la temperatura, humedad relativa, lluvias e intensidad de la luz (Gómez y col., 1999).

La velocidad de transmisión en una zona concreta depende de: el tipo de población de mosquitos que la habite, la densidad de mosquitos que puede transmitir el parásito, los hábitos de alimentación de los mosquitos, el reservorio de especies susceptibles de ser portadoras y el tiempo de exposición a los mosquitos de un hospedador potencial (Kittleson y Kienle, 2000).

El alcance geográfico de estas verminosis guarda relación directa con la distribución de los insectos susceptibles, las prevalencias más altas se encuentran en valles de ríos y áreas húmedas, donde están las condiciones ambientales más favorables para la reproducción del vector (Rawlings y col., 1997; Muro y col., 1999).

Según Stuardo (1946), en Chile existen los siguientes culícidos: *Culex apicinus*, *C. articularis*, *C. dolosus*, *C. fatigans*, *C. annuliferus*, *C. chilensis*, *C. marmoratus*, *C. serotinus*, *C. variegatus*, *Anopheles pictipennis*, *A. pseudopunctipennis*, *Aedes albifasciatus* y *Ae. aegypti* (Figura 2). De estos, el último se ha descrito como posible hospedador vector por Ludlam y col. (1970).



**Figura 2:** *Aedes aegypti* procedente de la Isla de Pascua (marzo 2003). Parasitología Veterinaria. Universidad Austral de Chile.

### 5.3.3. Prevalencia:

La prevalencia de la parasitosis en perros que viven en el exterior y no reciben tratamiento preventivo puede ser mayor del 50% en lugares endémicos como Estados Unidos (Kittleson y Kienle, 2000). En Europa, las mayores prevalencias se registran en los países mediterráneos, con un importante carácter enzoótico; frente a prevalencias globales del 1 al 4 %, en zonas del sur de Francia, norte de Italia y España, más del 30% de los perros están parasitados. En coyotes se han encontrado prevalencias en España de entre 13 a 58% y en zorros de 28,2% a 31%, pudiendo ser un reservorio tan importante como el perro (Gómez y col., 1999). En Argentina, para el periodo 1992-1997, se encontraron valores de prevalencia de 5 a 8% en perros, posteriormente en áreas endémicas en el período 1997-2001, se encontraron valores de 62,5% en machos y 37,5% en hembras (Rosa y col., 2002). En la Figura 3, se muestra la distribución mundial de la *D. immitis*, distinguiendo en colores la magnitud de infección.



- Zona endémica.
- Zonas de probable infección.
- Zona libre de infección.

**Figura 3:** Distribución mundial de la dirofilariosis.

En: <http://www.inseparabile.com/filaria.htm>

## 5.4. PATOGÉNESIS

Las lesiones provocadas por *D. immitis* son numerosas y graves. Se verán detalladamente las siguientes: endoarteritis pulmonar proliferativa, hipertensión pulmonar, hipertrofia e insuficiencia cardíaca derecha, alteración del parénquima pulmonar, lesión renal, lesión hepática, otras alteraciones orgánicas y síndrome de la vena cava.

### 5.4.1. Endoarteritis pulmonar proliferativa:

La presencia de parásitos adultos en contacto directo con los vasos sanguíneos de los lóbulos pulmonares (caudales y accesorio principalmente), provoca alteraciones en las grandes arterias pulmonares (Kittleson y Kienle, 2000).

Las dirofilarias vivas inducen, en primera instancia, una reacción arterial endotelial que comprende la inflamación, tumefacción celular, uniones intercelulares ensanchadas, ventanaje y desprendimiento. En la superficie de este endotelio alterado se adhieren macrófagos y neutrófilos que penetran en las uniones intercelulares dejando al descubierto el subendotelio. Esto provoca la activación y adherencia de plaquetas e hiperpermeabilidad, permitiendo el paso de albúmina y otros líquidos hacia el intersticio, causando edematización de las arterias (Adcock, 1961; Rawlings y Tackett, 1990; Rawlings y Calvert, 1997; Rawlings, 2002).

Estos cambios empiezan en las pequeñas ramas periféricas de la arteria pulmonar, en las que se fijan inicialmente los parásitos, y van avanzando hacia segmentos más proximales a medida que crecen las filarias. Las células endoteliales de la íntima están engrosadas y las uniones intercelulares ensanchadas y de aspecto surcado ya a los 3 días de implantación del parásito, pudiendo detectarse tempranamente mediante microscopía electrónica de barrido. Mediante angiografía las lesiones son evidentes a las 2 o 3 semanas post infección (Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

Las plaquetas y los leucocitos adheridos a los sitios arteriales dañados, liberan factores tróficos, como el factor de crecimiento o PDGF derivado de las plaquetas, que estimulan una rápida proliferación de las células musculares lisas de la túnica media, rompiendo la lámina elástica interna y proyectándose hacia la luz de la arteria, hasta la íntima (Adcock, 1961; Kittleson y Kienle, 2000; Rawlings y Calvert, 1997). Esta endoarteritis pulmonar proliferativa, o también llamada proliferación vellosa, se considera patognomónica de la dirofilariosis, apareciendo ya a los 3 meses de infección y se agrava los siguientes 2 meses. A diferencia de los primeros estadios de la arteriosclerosis, las proliferaciones vellosas permanecen vascularizadas y sin acúmulos de colesterol, lípido ni calcio. Número e intensidad de estas proliferaciones se relaciona con la intensidad y antigüedad de la infección (Barriga, 2002; Rawlings y Calvert, 1997; Urquhart y col., 2001).

La pared de la arteria deja de ser lisa y blanca, presentando un aspecto rugoso y tonalidad púrpura. Histológicamente las proliferaciones pueden ser hasta de 5 mm., formadas

por células musculares lisas y por colágeno producido por ellas, cubiertas por endotelio y con una base de tejido fibroso denso (Gómez y col., 1999), dando a la superficie un aspecto similar al del endotelio intestinal (Kittleson y Kienle, 2000). La pérdida de lisura de la íntima promueve la formación de trombos, pero la embolización y total oclusión vascular es rara con gusanos vivos (Barriga, 2002; Dillon, 2000).

Alrededor de una semana después del comienzo de los cambios en el endotelio y la media, gran parte del lumen de la arteria pulmonar afectada y sus arterias terminales de pequeño diámetro, se ocluyen por fibrosis obstructiva o por embolización, perdiendo la arborización y terminación ahusada normal, mostrando una interrupción abrupta. El flujo sanguíneo suele estar desviado hacia los lóbulos no afectados. La pared de las arterias lesionadas pierden elasticidad, se dilatan aumentando su diámetro, puede tener aneurisma y está rodeada de un área de neumonía intersticial, resultando una apariencia tortuosa. Lo anteriormente mencionado, lleva a los cambios radiográficos característicos consistentes en arterias pulmonares dilatadas, tortuosas y con puntas romas o sesgadas (Barriga, 2002; Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997).

La severidad de la patología es influenciada por el número de parásitos adultos, la duración de la infección, y la respuesta inmune del hospedador frente al parásito, pero es exacerbado por dirofilariosis oculta inmunomediada y debido al estrés del rompimiento por el fuerte flujo sanguíneo asociado al ejercicio, pudiendo ser una patología severa con pocos gusanos en perros atletas (Busch y Noxon, 1992; Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000).

#### **5.4.2. Hipertensión pulmonar:**

En infecciones crónicas, hay una importante reducción de la luz arterial y de la elasticidad del sistema arterial pulmonar, debido a la endoarteritis pulmonar proliferativa y a la tromboembolización asociada con proliferaciones vellosas desgarradas y émbolos de vermes. Lo anterior provoca un incremento de la resistencia al flujo sanguíneo que, en caso de ser grave, conduce a un aumento de la presión en la arteria pulmonar, lo que se define como hipertensión pulmonar (Gómez y col., 1999; Miller, 1999; Mupanomunda y col., 1997; Rawlings, 1980).

Para que la hipertensión pulmonar sea evidente en reposo, es necesario que se oblitere dos tercios o más del lecho vascular pulmonar. El mejor predictor de la presión en la arteria pulmonar resulta ser el número de tromboémbolos y el tamaño del árbol de la arteria pulmonar ocluido por los mismos (Kittleson y Kienle, 2000).

El mecanismo para que la hipoxia alveolar de por sí genere vasoconstricción, es a través del mediador químico Prostaglandina F<sub>2</sub>alfa, quien provoca una vasoconstricción local y desvía el flujo de sangre a las regiones pulmonares sanas. Generalmente, la respuesta del perro a la hipoxia es leve, ya sea de forma aguda con hipertensión pulmonar, o crónica con hipertrofia del músculo vascular (Rawlings, 1980).

Las células del endotelio vascular responden a la tensión del daño, aumentando su producción y liberación de histamina, pudiendo ser derivado de las células polimorfonucleares o de mastocitos. Este aumento local, provocaría relajación endotelio dependiente de la arteria pulmonar o quizás cause una descarga de compuestos vasoactivos, como las prostaglandinas (Kaiser y Williams, 1998; Mupanomunda y col., 1997; Rawlings, 1980).

Por otra parte, *D. immitis* libera sustancias estables y biológicamente activas que se han denominado “factor filarial circulante”. Este es uno de los factores responsables de la depresión en la relajación endotelio dependiente, que contribuyen a la hipertensión pulmonar inducida por la dirofilariosis. La liberación del factor se relaciona con el número de vermes hembra, no así con la cantidad de microfilarias circulantes. La lesión histológica generada por el “factor filarial circulante”, en combinación con otros factores, disminuiría la concentración de óxido nítrico producido por las células endoteliales quienes neutralizan la respuesta de vasoconstricción, por aumento de las concentraciones de guanilato ciclasa (GMPC) intracelular del músculo liso. Por lo tanto, inhibe el efecto vasodilatador del óxido nítrico, potenciando o acelerando la hipertensión. Además, este factor inhibe la agregación plaquetaria a las células endoteliales e inhibe la proliferación vellosa vascular (Matsukura y col., 1997; Mupanomunda y col., 1996).

Se cree que la gravedad de los cambios en la arteria pulmonar, junto con el aumento de la resistencia vascular pulmonar y de la presión en la arteria pulmonar, guarda relación con el número de parásitos, número de arterias parasitadas, grado de estrechamiento luminal, nivel diario de actividad física y, sobre todo, la intensidad de la respuesta inmune individual de cada animal frente a las filarias (Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999). La extensión del flujo colateral y la eficiencia del sistema fibrinolítico para restablecer el flujo normal, por reabsorción de los trombos, determina el grado de alteración pulmonar. Las zonas con mayor obstrucción del flujo sanguíneo suelen producir anastomosis (Gómez y col., 1999).

#### **5.4.3. Hipertrofia e insuficiencia cardíaca derecha:**

Cuando la endoarteritis pulmonar provoca pérdida de elasticidad de las paredes arteriales y además, persiste la oclusión, se eleva la presión arterial. Para mantener la alta presión de perfusión que se requiere para mover la sangre a los pulmones, hay un incremento del trabajo cardíaco y en un período aproximado de nueve meses, los efectos de la hipertensión pulmonar son compensados con la hipertrofia del ventrículo derecho. Una insuficiencia cardíaca derecha aparece de forma relativamente aguda o se va desarrollando gradualmente y puede o no ir acompañada de hipertensión pulmonar (Barriga, 2002; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Urquhart y col., 2001).

Si se reduce o elimina el flujo de sangre principalmente a los lóbulos pulmonares caudales, como consecuencia puede aparecer un desequilibrio ventilación/perfusión con la consiguiente hipoxia (Busch y Noxon, 1992; Kittleson y Kienle, 2000).

Cuando los animales presentan una vasoconstricción hipóxica generalizada, como resultado de una enfermedad pulmonar, la insuficiencia cardiaca derecha resultante se conoce como “*cor pulmonale*” o “corazón pulmonar” (Robinson, 1999). El clásico síndrome de *cor pulmonale* es inducido sólo en perros sometidos a ejercicio, ya que altas cargas de vermes pueden encontrarse con mínimos cambios cardiacos si el perro es sedentario (Dillon, 2000).

La insuficiencia cardiaca congestiva derecha, es frecuente en infecciones masivas y en animales sometidos a ejercicio físico. Los parásitos en el atrio y ventrículo derecho, interfieren con su contracción y con el trabajo de la válvula tricúspide, provocando regurgitación, de manera que el aumento en la presión sanguínea se extiende a la aurícula derecha, venas cavas y al resto del sistema venoso. Esto produce éstasis venoso con pulso yugular, congestión, edemas, hepatomegalia, cirrosis y ascitis (Barriga, 2002; Georgi y Georgi, 1994; Glaus y col., 1995; Gómez y col., 1999; Snyder y col., 2000).

En perros con dirofilariosis severa de larga duración, esta carga crónica de la presión en el ventrículo derecho puede dar lugar a un paro cardíaco (Atkins y col., 1988).

#### **5.4.4. Alteración del parénquima pulmonar:**

La alteración del parénquima pulmonar, venas y bronquiolos, lugares donde no llegan los vermes, son atribuidos a factores de crecimiento derivados de las plaquetas y a otros factores tróficos que difunden desde la arteria pulmonar lesionada, o probablemente las alteraciones sean secundarias al depósito de un antígeno del parásito en esas regiones que escapan periarterialmente o dentro del parénquima. En la parte distal del lecho capilar, el septo alveolar desarrolla edema e injurias, los cilios bronquiales de la columna epiteliales se dañan y terminan en necrosis (Dillon, 2000; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

La grave afección de las arterias pulmonares, hace aumentar la permeabilidad de las superficies vasculares al plasma y a las células inflamatorias, apareciendo edema e inflamación periarterial con formación de infiltrados intersticiales y alveolares, compuesto en esencia de eosinófilos y neutrófilos. El fuerte flujo sanguíneo microvascular, provoca la ruptura de las células endoteliales incrementando la permeabilidad, aumenta el daño del lecho capilar e inundación alveolar, resultando finalmente en fibrosis no reversible. La fibrosis a su vez, contribuye a disminuir el área de intercambio gaseoso, aumentando la resistencia vascular pulmonar. La gravedad de este tipo de cambios pulmonares está directamente relacionada con la gravedad de las alteraciones de las arterias pulmonares (Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000; Rawlings y Calvert 1997).

La microvasculatura del parénquima pulmonar suele presentar infiltración de células plasmáticas y eosinófilos, fibrosis de la íntima y engrosamiento de la túnica media. Esta alteración también se observa en venas pulmonares con proliferaciones similares a las válvulas venosas, recubiertas por endotelio morfológicamente normal (Gómez y col., 1999). La lesión microvascular es severa con gusanos vivos, pero se exacerba cuando mueren (Dillon, 2000).

La neumonitis eosinofílica o alérgica, es un síndrome provocado por la hipersensibilización del hospedador a los antígenos de microfilarias (también las L<sub>5</sub> son alergénicas), que inducen la destrucción inmunomediada de microfilarias por medio de anticuerpos. El exceso de anticuerpos antimicrofilarias (IgG), adhiere los leucocitos a las microfilarias, causando su secuestro e inmovilización en la microcirculación del pulmón. Estos complejos pueden ser ingeridos por células fagocitarias del sistema reticuloendotelial pulmonar, de los capilares pulmonares y septos alveolares. Las microfilarias muertas son rodeadas por inflamación eosinofílica granulomatosa, con una eosinofilia inusualmente alta (“síndrome de infiltración eosinofílica pulmonar”). En esta intensa reacción inflamatoria están implicados neutrófilos, eosinófilos y macrófagos (Gómez y col., 1999; Rawlings, 1980; Rawlings y col., 1982; Rawlings y Calvert, 1997). Entre un 10 y un 15% de los perros con “enfermedad oculta” tiene neumonitis eosinofílica (Ware, 2000).

La tromboembolización es rara cuando el parásito está vivo, pero su muerte, de forma espontánea o inducida, se asocia a una enfermedad parenquimatosa severa del pulmón, con exacerbación de la respuesta en la superficie arterial, proliferación vellosa exuberante, trombosis masiva e inflamación granulomatosa de la pared de las arterias en las cercanías de los vermes muertos, que son barridos distalmente hacia las arterias más finas. El flujo sanguíneo se deteriora, incluso interrumpiéndose hacia los lóbulos caudales, que con frecuencia muestran consolidación, infarto y un mínimo funcionamiento al nivel de intercambio gaseoso (Barriga, 2002; Bowman y Lynn, 1999; Busch y Noxon, 1992; Dillon, 2000; Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997; Song y col., 2002).

Con la tromboembolización, aumenta la permeabilidad, agravando el edema perivascular. Los fragmentos del parásito son calcificados y parcialmente incorporados a la pared de la arteria, creando microfocos de supuración que cicatrizan con formación de gran cantidad de tejido conectivo fibroso. Los trombos y la rigidez de estas arterias lesionadas, agravan la hipertensión pulmonar, siendo frecuente que el animal entre en insuficiencia cardíaca congestiva derecha o muera (Barriga, 2002; Gómez y col., 1999). Debido a localizaciones aberrantes, pueden aparecer embolizaciones en el cerebro, el ojo o en otras arterias sistémicas (Ware, 2000).

Los casos de coagulación intravascular diseminada (CID), ocurren cuando la trombosis y la lisis de los coágulos provocan un déficit local de los factores de coagulación, apareciendo hemorragias multifocales. Además puede haber ruptura de los vasos inflamados y hemorragias, especialmente cuando hay episodios de insuficiencia respiratoria aguda, provocando hemoptisis y epistaxis, eliminando sangre y vermes desde los vasos rotos al toser o estornudar, el animal puede caer en shock hipovolémico (Barriga, 2002; Bowman y Lynn, 1999; Gómez y col., 1999).

El neumotórax espontáneo en los perros, pueden ser causado por parásitos, pulmonía bacteriana, neoplasias o la formación de abscesos pulmonares. En el caso de la dirofilariosis, el neumotórax espontáneo se han atribuido a ruptura de vesículas subpleurales, infecciones bacteriana secundaria a la trombosis y ruptura de abscesos en vías de desarrollo (Busch y Noxon, 1992; Valentine y col., 1996).



#### **5.4.5. Lesión renal:**

La glomerulonefritis membranosa, se presentan en casi todos los perros con dirofilariosis crónica. Esta glomerulopatía es causada por adhesión de inmunocomplejos en la membrana basal del glomérulo, provocando su engrosamiento con la consiguiente obstrucción de los capilares glomerulares. Dentro de los inmunocomplejos, están implicados los antígenos circulantes (solubles) de adultos y microfilarias, las IgG e IgM y el complemento (Gómez y col., 1999; Urquhart y col., 2001). La glomerulonefritis puede dar paso a una nefrosis grave con proteinuria y, en algunos casos, puede llegar a provocar azotemia por insuficiencia renal, con hipoalbuminemia. La concentración plasmática de antitrombina III también puede estar reducida, fomentando más aún la formación de trombos (Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999).

La nefritis intersticial con infiltrado de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos en el intersticio medular y cortical, es otra importante alteración inmunopatológica. Estas lesiones suelen aparecer en forma focal o difusa (Gómez y col., 1999).

Microfilarias viables podrían efectuar un microtrauma en el endotelio glomerular, también podrían provocar sinovitis (Miller, 1999). La amiloidosis es una causa menos habitual de lesión glomerular en perros infectados por dirofilarias (Kittleson y Kienle, 2000).

#### **5.4.6. Lesión hepática:**

El hígado de perros con hipertensión pulmonar, suele presentar congestión pasiva leve, que no afecta la funcionalidad, siendo apreciable en cortes histológicos la dilatación de sinusoides y áreas focales con retención de sangre. Cuando hay una insuficiencia cardiaca congestiva, existe una congestión venosa crónica y el hígado está más afectado, la retención de sangre provoca hepatomegalia y disfunción de los hepatocitos, apreciable en el perfil enzimático. Muchas veces los perros presentan cirrosis y ascitis hepática (Bowman y Lynn, 1999; Gómez y col., 1999).

#### **5.4.7. Otras alteraciones orgánicas:**

Gómez y col. (1999) describen nódulos subcutáneos de localización diversa por encapsulamiento de vermes inmaduros, nódulos pulmonares solitarios similares a los de la dirofilariosis humana y mucocelo en las glándulas salivales. Lesiones intraoculares por presencia de vermes inmaduros como edema de córnea y ceguera secundarias a glaucoma, son las alteraciones oculares descritas con más frecuencia; con menos frecuencia se describe hiperemia de las conjuntivas, fotofobia, inflamación iridociliar y panoftalmia.

#### 5.4.8. Síndrome de la vena cava:

El síndrome de la vena cava, es una grave variante de la dirofilariosis, también denominada hemoglobinuria dirofilariosa, síndrome de insuficiencia hepática, síndrome hepático agudo, embolia de la cava, síndrome postcaval o síndrome caval. Este síndrome se ha descrito en alrededor de un 20% de los casos de perros infectados en áreas endémicas, afectando en un 75 a 80% a machos, principalmente en animales menores de tres años (Atkins, 1994; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

El parásito en su estado adulto, reside principalmente en las arterias pulmonares del hospedador definitivo, manteniéndose en estos vasos gracias a la circulación sanguínea, pero cualquier incidente hemodinámico que tenga como consecuencia una hipoperfusión transitoria o mantenida de la arteria, les hace caer a través de la válvula pulmonar en el ventrículo derecho; los perros que padecen de una dirofilariosis clínica grave suelen presentar anomalías hemodinámicas, como hipertensión pulmonar y disminución del gasto cardíaco. La entrada de una masa de parásitos en el ventrículo derecho a causa de estas anomalías, sería un factor desencadenante del síndrome (Atkins, 1994; Kittleson y Kienle, 2000).



**Figura 4:** Corazón de canino con síndrome de la vena cava.

En: [www.cvm.msu.edu/pare/Docs/vetpicts.htm](http://www.cvm.msu.edu/pare/Docs/vetpicts.htm)

Se le denomina migración retrógrada, al desplazamiento de los parásitos desde las arterias pulmonares hasta el ventrículo derecho, aunque en este caso no implica movimiento activo, es probable que puedan migrar hacia la aurícula derecha trepando por el aparato valvular tricúspide. Si hay un gran número de parásitos, los primeros pueden verse forzados hacia el interior de la vena cava por los que van llegando y una vez que las dirofilarias se han situado en el orificio de la válvula tricúspide y se ha producido regurgitación, el flujo de salida es demasiado débil para expeler los parásitos del ventrículo. Si la masa de vermes es lo bastante grande o si se entrelazan unos con otros alrededor de la válvula, las fuerzas hemodinámicas pueden no ser suficientes para expulsarlos del corazón (Atkins, 1994; Kittleson y Kienle, 2000).

Según Atkins (1994), el síndrome de la vena cava en perros se produce con una carga superior a 60 vermes, con el 55 a 84% de ellos en las venas cava craneal, caudal y aurícula derecha; el porqué algunos perros lo desarrollan y otros no, puede estar relacionado con la carga parasitaria absoluta o relativa (número de vermes por Kg. de peso corporal). Altas cargas parasitarias ocurren en perros que no se han expuesto a la L<sub>3</sub> previamente y que son picados por varios mosquitos infectados en un periodo de tiempo mayor a 3 meses. La mayoría de los animales que se ven sometidos a infecciones repetidas, desarrollan una resistencia inmunológica (Dillon, 2000\*)

Una regurgitación de la tricúspide por insuficiencia de aguda a grave, se genera debido a la dilatación del anillo de la tricúspide por hipertrofia del ventrículo derecho y por la masa de filarias que provoca interferencia mecánica alrededor y en la luz de la válvula tricúspide, impidiendo su cierre (Atkins y col., 1988; Atkins, 1994; Miller, 1999). La interacción del parásito con la válvula tricúspide y la regurgitación de la misma, genera un soplo sistólico apical derecho, apreciable a la auscultación (Gómez y col., 1999).

La insuficiencia cardiaca derecha es secundaria a la sobrecarga de volumen de la aurícula y del ventrículo derecho debido a la regurgitación de la tricúspide, además, la presencia del parásito en la aurícula derecha, vena cava caudal y, en ocasiones venas hepáticas, provoca obstrucción del retorno sanguíneo elevando la presión venosa central. La insuficiencia cardiaca congestiva derecha provoca distensión de las yugulares, pulso yugular, descenso del gasto cardiaco (que puede ser exacerbado por la hipertensión pulmonar), hepatomegalia y ascitis. El hígado sufre tal congestión, que se puede provocar una transformación cavernosa de todo el parénquima hepático (Atkins, 1994; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

La regurgitación de la tricúspide, cuando es marcada, produce una disminución en el flujo de salida a través de los vasos pulmonares hacia el corazón izquierdo, resultando en una menor carga del ventrículo izquierdo (aurícula y ventrículo izquierdo en diástole disminuyen de tamaño) y se reduce el gasto cardiaco de salida del ventrículo izquierdo. La disminución del flujo sanguíneo sistémico, produce síntomas de mala perfusión como mucosas pálidas, disminución de la presión del pulso femoral y tiempo de relleno capilar prolongado (Atkins y col., 1988; Atkins y col., 1998; Kittleson y Kienle, 2000).

Cuando la presión diastólica final del ventrículo derecho, excede la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, hay una distorsión septal diastólica hacia la izquierda, seguido de un desplazamiento a la derecha o movimiento septal paradójico, después de la igualación sistólica de presiones interventriculares. La sobrecargar de volumen del ventrículo derecho, conjuntamente con la hipertensión pulmonar, puede dar lugar a isquemia subendocardial, limitando el período de la perfusión del miocardio ventricular derecho e izquierdo en diástole (Atkins y col., 1998).

---

\* DILLON, R. 2000. Dirofilariasis in Dogs and Cats.  
[www.vetmed.auburn.edu/distance/cardio/aiello.htm](http://www.vetmed.auburn.edu/distance/cardio/aiello.htm)

La hemólisis intravascular, es característica del síndrome de la vena cava. El hígado se vuelve incapaz de esterificar el colesterol libre, aumentando las concentraciones séricas del cociente libre/esterificado, los eritrocitos acumulan colesterol libre en su pared y se vuelven muy frágiles. La alteración en la actividad sérica de la lecitin aciltransferasa, también vuelve más frágiles a los eritrocitos. La eritrolisis es secundaria al impacto que reciben los glóbulos rojos, al verse obligados a pasar a gran velocidad entre vermes que ocluyen parcialmente las venas cavas, además del paso a través de fibrina en capilares cuando ya hay CID. La hemólisis intravascular, acidosis metabólica por disfunción en el intercambio gaseoso y la disfunción hepática con reducción de la eliminación de los procoagulantes circulantes, contribuyen al desarrollo de CID (Atkins, 1994; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

La eritrolisis intravascular es constante y el hígado no alcanza a metabolizar toda la hemoglobina, produciéndose rápidamente hemoglobinemia y hemoglobinuria. Esta última suele ser marcada, dando a la orina un color entre marrón oscuro y negro. La anemia hemolítica normocítica y normocrómica generada, se agrava por la anorexia (Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

En áreas con lesiones arteriales graves, algunos bronquiolos presentan hipertrofia del músculo de Reisseisen, hay fibrosis intersticial y hemosiderosis pulmonar. La acumulación de hemosiderina, indica un aumento en la destrucción de eritrocitos, pero también se atribuye a productos del catabolismo del parásito. La mayor parte de la hemosiderina contenida dentro de los macrófagos, se encuentra en los pulmones y sus nódulos linfáticos regionales; también se encuentra en el bazo y una pequeña parte en el hígado, indicando que el sitio del daño provocado a los eritrocitos, está en alguna parte en el lado derecho del corazón, la arteria pulmonar, o los pulmones. Se sabe que la hemosiderosis pulmonar pueden ser causada por congestión venosa crónica en el curso de una deficiencia cardíaca, sin embargo, en casos típicos de dirofilariosis, los pulmones están anémicos en lugar de hiperémicos (Winter, 1959; Gómez y col., 1999).

La hemólisis, congestión pasiva sistémica, CID e hipoperfusión hepática y renal, contribuyen al estado de gravedad asociado a este síndrome. Finalmente, hay colapso repentino por obstrucción postcaval, provocando la muerte por insuficiencia hepática aguda (Atkins y col., 1998; Bowman y Lynn, 1999; Georgi y Georgi, 1994).

El pronóstico del síndrome de la vena cava es de reservado a grave. Incluso con el tratamiento adecuado, la mortalidad está entre el 30 y el 40%. Pueden aparecer insuficiencias o CID antes o después del tratamiento, acabando con la vida del animal (Kittleson y Kienle, 2000). Si el proceso no se trata, la muerte ocurre típicamente en 24 a 72 horas como consecuencia del shock cardiogénico complicado con anemia, acidosis metabólica y CID (Atkins, 1994; Urquhart y col., 2001; Ware, 2000).

## 5.5. SIGNOS CLÍNICOS

Durante los seis a siete meses de período prepatente no se presenta ningún signo clínico, ya que los vermes mudan y migran sin causar ningún disturbio. La dirofilariosis clínica demora en desarrollarse, por lo que la sintomatología se presenta en animales mayores de un año de edad, aunque en general no se hacen evidentes hasta varios años después (Bowman y Lynn, 1999; Georgi y Georgi, 1994; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999).

Los síntomas clínicos, se desarrollan en perros parasitados por un gran número de filarias adultas con relación a su peso corporal y en perros que desarrollan una respuesta alérgica intensa a los parásitos adultos o a las microfilarias, los que albergan un promedio de 25 gusanos se mantienen sin signos de enfermedad y cerca de 50 gusanos se asocian a enfermedad de moderada a severa (Bowman y Lynn, 1999; Kittleson y Kienle, 2000). Los perros trabajadores o que normalmente son muy activos, son más propensos a desarrollar signos clínicos que los inactivos. Generalmente el curso es crónico, pero en primoinfecciones masivas o en animales muy jóvenes se presentan cuadros agudos de curso rápido y mortal (Gómez y col., 1999; Knight, 1994; Polizopoulou y col., 2000).

La **exploración física** en la mayoría de los perros con dirofilariosis clínica es normal. La **tos** no productiva crónica, que se acentúa después del ejercicio, es el síntoma más habitual en perros levemente afectados o con enfermedad cardiopulmonar crónica, posteriormente la tos se acompaña de dificultad respiratoria variable, letargia, apatía, intolerancia al ejercicio, síncope, pérdida de peso y pérdida de masa muscular (caquexia cardiaca), a veces dermatitis, anemia y ascitis con efusión pleural (Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999; Polizopoulou y col., 2000; Winter, 1959).

La reacción inflamatoria con focos de neumonía, en especial la provocada por los vermes muertos, rodea las vías respiratorias pequeñas estimulando la tos. La **disnea o taquipnea** se podría relacionar con la congestión venosa pulmonar o con la hipertensión pulmonar, que dificulta el flujo sanguíneo a través del sistema arterial, generándose una desproporción ventilación/perfusión con hipoxemia, incrementando el esfuerzo respiratorio (Barriga, 2002; Gómez y col., 1999; Rawlings y Calvert, 1997).

**Hemoptisis y/o epistaxis**, es frecuente en perros con dirofilariosis clínica como primer síntoma; las arterias pulmonares lesionadas desarrollan aneurismas y la tos precipita la ruptura de los vasos. El animal puede tragar parte de la sangre, siendo posible subestimar el volumen perdido. Con hemoptisis sub aguda o crónica puede observarse melena, estos animales suelen tener aumento de la temperatura corporal, taquicardia, debilidad y mucosas pálidas. La hemorragia puede ser tan acusada que el animal cae en shock hipovolémico y muere (Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

La **intolerancia al ejercicio** se genera de la siguiente forma: al hacer ejercicio, el lado arterial del sistema circulatorio se dilata para aceptar el mayor flujo de sangre hacia el corazón, el cual puede aumentar con facilidad hasta el triple del basal, pero la obstrucción de

las arterias y/o la hipertensión pulmonar, impide en gran parte este flujo de sangre. El mayor volumen de la cama arterial sistémica, coincide con la menor volemia, disminuyendo la presión, además puede haber una menor capacidad de bombeo de la sangre debido a una insuficiencia cardiaca. La reducción del flujo sanguíneo, provoca hipoxemia muscular y el animal muestra intolerancia al ejercicio (Barriga, 2002; Kittleson y Kienle, 2000).

El estado de hipotensión generado durante el ejercicio en perros con dirofilariosis, puede provocar un **síncope**. Lo más probable es que esté mediado por mecanorreceptores de la vasculatura pulmonar y del ventrículo derecho, estimulados por la elevada presión sistólica alcanzada. Estos mecanorreceptores estimulan de forma refleja un aumento en el tono vagal produciendo bradicardia y, probablemente, dilatación de las arteriolas sistémicas (Kittleson y Kienle, 2000; Malik y col, 1998). El síncope también se atribuye a una isquemia cerebral (Barriga, 2002).

Respecto a los **ruidos pulmonares**, se pueden auscultar crujidos difusos bilaterales sobre las áreas de los lóbulos caudales, a veces hay crepitación de fina a gruesa asociada con neumonitis eosinofílica por enfermedad oculta (Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997). No obstante, puede existir una enfermedad pulmonar sin alteraciones en la auscultación, por lo que siempre deben obtenerse radiografías torácicas (Kittleson y Kienle, 2000).

Los perros con neumonitis alérgica por enfermedad oculta, presentan enfermedad crónica progresiva con aflicción respiratoria de intensidad y duración variable, la sintomatología progresa durante unas pocas semanas a 6 meses o más, con empeoramiento progresivo de la tos seca, estertores, crepitación bronquial, taquipnea o disnea, intolerancia al ejercicio; los más afectados pueden tener cianosis leve, anorexia y pérdida de peso (Gómez y col., 1999; Knight, 1994; Rawlings y Calvert, 1997; Ware, 2000). Los perros con tromboembolismo pulmonar agudo por filarias pueden tener fiebre aguda, disnea, taquicardia, hipotensión, debilidad, tos y hemoptisis (Busch y Noxon, 1992).

La **auscultación cardiaca** en la mayoría de los perros es normal. Se puede auscultar un soplo cardiaco sistólico que se oye mejor en la zona apical derecha, en el 90% de los casos de síndrome de la vena cava por insuficiencia de la tricúspide o cuando hay insuficiencia cardiaca derecha. Puede haber un soplo diastólico de regurgitación pulmonar, secundario a la hipertensión pulmonar y dilatación del anillo de la arteria pulmonar principal, pero esto es poco común. Se describe un desdoblamiento del segundo tono y ritmo de galope (tercer tono cardiaco acentuado), que se ausculta con mayor frecuencia en casos de hipertensión pulmonar grave y ésta es rara, y cuando existe, es muy sutil (Atkins, 1994; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999).

Se presenta pulsación/distensión venosa yugular, hepatomegalia, edema pulmonar, ascitis y efusión pleural (sonidos cardiacos y pulmonares sordos), cuando existe una insuficiencia cardiaca congestiva derecha (Dillon, 2000; Ferrer y col., 2002; Gómez y col., 1999; Winter, 1959).

En el síndrome de la vena cava, aparece bruscamente un shock cardiogénico con crisis hemolítica, hemoglobinuria, bilirrubinuria, membranas mucosas pálidas e ictericas, temperatura variable, tiempo de rellene capilar prolongado, anemia, pulso saltón, taquicardia supraventricular, taquipnea, disnea, letargia y debilidad, asociada a soplo holosistólico o de insuficiencia tricuspidal. Otros síntomas asociados son la anorexia, postración, ascitis, hepatoesplenomegalia, distensión y pulso yugular. La presentación de hemoglobinuria, bilirrubinuria y debilidad debe ser siempre sospecha de síndrome de la vena cava, únicos hallazgos físicos que pueden ser considerados patognomónicos (Atkins, 1994; Bistner y Ford, 1995; Goggin y col., 1997; Gómez y col., 1999; Kitagawa y col., 1998).

Cuando se encuentran adultos en localizaciones aberrantes como el sistema arterial sistémico, los síntomas clínicos pueden ser de isquemia, atribuibles a la presencia física de los vermes o a la formación secundaria de una tromboembolia parasitaria. Animales con parásitos en la aorta o en las arterias femorales, han presentado alteraciones en las extremidades posteriores como cojera, parestesia, paresia y necrosis tisular (Goggin y col., 1997; Kittleson y Kienle, 2000).

## 5.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección en perros, se basa por lo general, en la identificación de microfilarias de *D. immitis* en una muestra de sangre o en la detección de antígenos del parásito adulto en sangre, suero o plasma, incluyendo siempre un examen físico. Ocasionalmente se llega al diagnóstico gracias a la detección de cambios radiográficos típicos o mediante la identificación de filarias en la ecografía, especialmente en casos de síndrome de la vena cava. Un resultado positivo en cualquiera de estas pruebas lleva a un diagnóstico positivo de la enfermedad (Frank y col., 1998; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

La dirofilariosis oculta, representa una proporción significativa de las infecciones que ocurren naturalmente o en perros que han estado durante 6 o más meses en tratamiento preventivo. Esta presentación debe ser diagnosticada mediante técnicas serológicas y basándose en evidencias radiográficas (Bowman y Lynn, 1999; Dillon, 2000; Ferrer y col., 2002). La interpretación de resultados, en especial los de inmunodiagnóstico, debe considerar el impacto de la sensibilidad, especificidad y prevalencia de la verdadera tasa de infección en la zona (Rawlings y Calvert, 1997).

### 5.6.1. Examen físico:

Dirofilariosis, podría sospecharse en perros de más de 2 años de edad que viven en áreas endémicas, con alteraciones del aparato respiratorio como tos crónica, disnea de esfuerzo o intolerancia al ejercicio, estertores, hemoptisis y alteraciones cardiovasculares como lipotimias o soplos cardíacos (Barriga, 2002; Polizopoulou y col., 2000).

### 5.6.2. Pruebas para la detección de microfilarias:

La identificación de microfilarias es útil para detectar animales infectados que son negativos al test serológico. Los animales positivos a microfilarias de *D. immitis* siempre deben tratarse con el objeto de eliminar los reservorios y previo a instaurar un tratamiento profiláctico. Entre un 15 y un 75% de los perros infectados, no presentan microfilarias circulantes, ya sea por infección prepatente, infecciones ocultas, presencia de filarias de un solo sexo, supresión quimioprofiláctica o filarias cardíacas infértiles (Ferrer y col., 2002; Hawe, 1979; Miller, 1999).

Se recomienda usar test serológicos junto con la detección de microfilarias, para detectar dirofilariosis agudas u ocultas. Sólo un 1% de los perros tiene microfilarias circulantes sin presencia de antígenos detectables ni gusanos adultos (Ferrer y col., 2002; Rawlings y Calvert, 1997).



La identificación de microfilarias en sangre periférica, tiene una sensibilidad de 75% en animales que no están recibiendo tratamiento profiláctico con avermectinas. No existe ninguna relación entre el número de microfilarias por mililitro de sangre y el número de parásitos adultos (Kittleson y Kienle, 2000).

El procedimiento más simple para diagnosticar la presencia de microfilarias, es depositar una gota gruesa o extensión de sangre fresca heparinizada en un portaobjetos y observar microscópicamente bajo amplificación baja y alta. Estas revelan su presencia agitando los eritrocitos en su vecindad inmediata, permaneciendo mas o menos en el mismo lugar y alejando gradualmente a los eritrocitos, por lo que terminan localizadas en zonas claras de plasma. Otra alternativa es utilizar preparaciones en seco teñidas con Giemsa (Boch y Supperer, 1982; Bowman y Lynn, 1999; Georgi y Georgi, 1994). La prueba de Woo consiste en observar los movimientos de las microfilarias en la interfase células plasma en un capilar de microhematocrito (Ferrer y col., 2002; Gómez y col., 1999).

Dentro de las técnicas de concentración de microfilarias se menciona la sedimentación mediante la técnica de Knott modificada y la filtración. La técnica de Knott (1939) modificada se realiza de la siguiente manera según Boch y Supperer (1982) y Georgi y Georgi (1994):

1. Extraer una muestra de sangre venosa en una jeringa que contenga un anticoagulante como EDTA o heparina.
2. Succionar 1 a 2 ml. de aire en la jeringa, mezclar la sangre con el anticoagulante meciendo la jeringa para que la burbuja de aire se deslice de un lado a otro. La muestra así procesada se puede almacenar refrigerada por 1 semana, tiempos superiores deben ser evitados al igual que las temperaturas extremas. Se debe mezclar la sangre antes de proceder con el Paso 3.
3. Colocar 1 ml. de sangre en un tubo de centrifuga de 15 ml.
4. Agregar 10 ml. de formalina al 2%, tapar y mezclar por inversión y agitando.
5. Esperar dos o tres minutos.
6. Centrifugar durante aproximadamente cinco minutos a 1.000-1.500 r.p.m., decantar el sobrenadante sólo invirtiendo una vez el tubo y secar la gota residual con un trozo de papel absorbente.
7. El sedimento se mezcla con igual volumen de azul de metileno al 0,1%.
8. Trasladar algunas gotas del sedimento a un portaobjetos para el examen microscópico (Figura 5). Es preciso transferir todo el sedimento a varios portaobjetos para que la técnica resulte totalmente eficaz.

Para la técnica de filtración se utilizan filtros de membranas de policarbonato de 3 a 5 µm. de diámetro llamados “filtros Millipore<sup>\*</sup>”. Ambas técnicas de concentración son 50 a 90% más sensibles que el frotis directo o la prueba de Woo, ya que permiten concentrar las microfilarias presentes en 1 ml. de sangre, pero pueden arrojar falsos positivos si se utilizan filtros contaminados o si hay persistencia de microfilarias después de la muerte del verme adulto (Ferrer y col., 2002; Georgi y Georgi, 1994; Gómez y col., 1999; Miller, 1999).

---

\* Difil Test<sup>®</sup> - EVSCO

La filtración es más ventajosa que la sedimentación cuando hay menos de 100 microfilarias por ml. de sangre, aunque provoca su acortamiento dificultando su identificación morfométrica (Gómez y col., 1999). Pero la prueba de sedimentación (Knott modificada) se prefiere porque es standard y barata, pese a que lleva más tiempo realizarla (Bowman y Lynn, 1999; Kittleson y Kienle, 2000).



**Figura 5:** Microfilaria en sangre de canino. En: [www.laboklin.de/1\\_forsch/for0006.htm](http://www.laboklin.de/1_forsch/for0006.htm)

Diferenciación entre microfilarias: La diferenciación entre microfilarias de distintos parásitos es crucial, ya que pueden existir infecciones mixtas y el hecho de detectar la presencia de *D. immitis* implica la administración de arsenicales. El método más sencillo para determinar si las microfilarias son de *D. immitis* consiste en realizar una prueba de antígeno, si la prueba es positiva, al menos algunas de las filarias son *D. immitis*, si no, también es posible que haya *D. immitis* ya que sólo son necesarios un macho y una hembra para producir microfilarias y dos parásitos pueden quedar por debajo del umbral de detección de una prueba de antígeno (Kittleson y Kienle, 2000).

En general, si se observan más de 5 o 10 microfilarias por gota de sangre, lo más probable es que se trate de *D. immitis*, un número menor puede ser de otros parásitos filarioideos (Bowman y Lynn, 1999).

La distribución somática de las zonas de actividad de fosfatasas ácidas que presentan las microfilarias, es la forma más correcta de identificación específica. En *D. immitis* esta actividad se localiza en los poros excretores y anal, *D. repens* en el poro anal y en ocasiones en el cuerpo interno, *Dipetalonema dracunculoides* en poro excretor, anal, cuerpo interno y espacio cefálico, *Dip. reconditum* en todo el cuerpo, ocasionalmente menos intenso en la mitad anterior (Gómez y col., 1999; Souza y Larsson, 2001).

La identificación morfométrica es más tediosa y menos fiable. Solo *D. reconditum* y *D. immitis* pueden ser diferenciadas con cierta facilidad por sus características morfométricas y características del movimiento, *D. repens* y *D. dracunculoides* son más difíciles de distinguir (Bowman y Lynn, 1999; Gómez y col., 1999). Las diferencias entre microfilarias de *D. immitis* y *D. reconditum* son las siguientes:

- Las microfilarias de *D. immitis* se caracterizan por movimientos bruscos y rápidos en un mismo sitio, su extremo anterior se adelgaza gradualmente hacia su punta redondeada (un cono coronado por una semiesfera), el cuerpo es estirado y el extremo posterior recto (Boch y Supperer, 1982; Bowman y Lynn, 1999; Georgi y Georgi, 1994). Con el método de filtración, las microfilarias de *D. immitis* mide 6 a 7  $\mu\text{m}$ . de diámetro aproximadamente, al igual que los eritrocitos que lo rodean y una longitud de entre 135 y 185  $\mu\text{m}$ .; con la prueba de Knott, tienen el mismo ancho y una longitud de 290  $\mu\text{m}$ . (Bowman y Lynn, 1999; Georgi y Georgi, 1994; Kittleson y Kienle, 2000).
- *D. reconditum* se desplaza con movimientos ondulantes lentos y uniformes. El extremo anterior mantiene el mismo diámetro a lo largo del cuerpo, tienen el extremo anterior romo, cuerpo curvado en forma de media luna y extremo posterior curvado como gancho (Boch y Supperer, 1982; Bowman y Lynn, 1999). Con el método de filtración, *D. reconditum* mide menos de 5,6  $\mu\text{m}$ . de diámetro y entre 215 y 240  $\mu\text{m}$ . de longitud; con la prueba de Knott tiene el mismo diámetro y menos de 275  $\mu\text{m}$ . de longitud (Georgi y Georgi, 1994; Bowman y Lynn, 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

El criterio diferencial morfométrico más rápido, fácil y fiable, es el gancho cefálico mucho mayor en *D. reconditum*, el cual es claramente visible en preparaciones obtenidas por la técnica de Knott a un aumento x 40 de cualquier microscopio moderno normal (Georgi y Georgi, 1994; Bowman y Lynn, 1999).

### 5.6.3. Pruebas serológicas:

**5.6.3.1. Pruebas para la detección de *antígenos de dirofilarias*:** Las pruebas de antígeno se utilizan para evaluar la presencia de infección y para monitorizar la eficacia de los tratamientos. Algunas pruebas pueden utilizarse para semicuantificar la carga parasitaria. Las pruebas de antígeno utilizadas son ELISA, pruebas inmunocromatográficas o pruebas de hemoaglutinación (Kittleson y Kienle, 2000).

La selección de un equipo para realizar el test de antígeno en una clínica particular, es una tarea difícil. Los factores que deben considerarse son: la exactitud, la facilidad de uso, la velocidad y el costo (McTier, 1994). Los sistemas de detección de antígeno de filarias cardiacas disponibles en el mercado, pueden aplicarse sin modificación alguna en todas las especies de huéspedes, a excepción de la prueba de hemoaglutinación anticuerpo bifuncional (Luebke y Nelson, 1998; Miller, 1999).

Muchos de estos métodos evalúan la presencia de una glicoproteína presente en diversas áreas del parásito adulto, la mayoría de estos antígenos diana derivan primariamente del tracto reproductivo de hembras grávidas y de los huevos. Cuando los parásitos adultos aun son inmaduros (antígeno no evidente), en infecciones leves con menos de 5 vermes o con la presencia exclusiva de parásitos machos, no se produce suficiente antígeno circulante en la sangre para ser detectado, pudiendo dar resultados falsos negativos. Con más de 20 gusanos no hay falsos negativos (Courtney y Zeng, 2001; Dillon, 2000; Ferrer y col., 2002; Frank y col.,

1998). Los resultados falsos negativos son frecuentes y a menos que se examinen las radiografías torácicas, algunos perros infectados pueden no recibir tratamiento, pero por otra parte, los perros con infecciones recientes pueden no haber desarrollado los cambios radiográficos característicos (Hoover y col., 1996 a).

Mediante técnicas moleculares, se ha logrado individualizar los antígenos específicos somáticos y/o metabólicos, junto con la utilización de antígenos recombinantes, disminuyendo así los falsos positivos por respuesta cruzada con otros parásitos (Venco y Genchi, 2000\*), pero pueden ocurrir en casos de errores técnicos o fijación inespecífica a residuos de la muestra (Miller, 1999).

Un resultado antígeno negativo con microfilarias circulantes, se encuentra en casos de eliminación de complejos antígeno-anticuerpo por reacciones inmunomediadas, muerte de parásitos adultos con persistencia de microfilaremia, contaminación de muestras con sangre positiva, transferencia prenatal, destrucción de antígeno por inapropiado almacenaje y tratamiento de muestras, o presencia de microfilarias diferentes a *D. immitis* (Ferrer y col., 2002).

Sólo entre el 70 y el 80% de los perros infectados tienen microfilarias circulantes, por lo tanto, las pruebas de antígeno son muy superiores en la detección de parásitos adultos y son casi 100% específicos (es decir, prácticamente no hay ningún falso positivo), por lo que deben utilizarse siempre como método screening de elección para la evaluación rutinaria (Courtney y col., 1993; Dillon, 2000; Georgi y Georgi, 1994; Kittleson y Kienle, 2000).

La sensibilidad de las pruebas de antígeno para detectar infección por parásitos adultos depende de varios factores. En perros con infecciones patentes con tres o más adultos presentes, las pruebas son positivas prácticamente en el 100% de los perros. En perros con infecciones ocultas secundarias a la destrucción inmunológica de las microfilarias, la sensibilidad es de alrededor del 90%. Cuando existen sólo una o dos hembras grávidas o en infecciones recientes (menos de 10 a 12 meses), las pruebas de antígeno de tipo ELISA presentan una sensibilidad de entre el 90 y el 100% (Hoover y col., 1996 a; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

Cuando se trata de áreas endémicas o si los infectados aumentan en la población, la sensibilidad de la prueba tiene más importancia para poder identificar correctamente perros infectados (verdaderos positivos), especialmente en perros con infecciones ocultas y bajas cargas parasitarias (Hoover y col., 1996 b). En áreas de baja incidencia, la especificidad de la prueba para identificar correctamente perros no infectados (verdaderos negativos) tiene más valor (Hoover y col., 1996 b; Miller, 1999).

---

\* VENCO, L., C. GENCHI. 2000. Diagnóstico y Tratamiento de la Filariosis Felina.  
[www.aamefe.org.ar/filariosis.html](http://www.aamefe.org.ar/filariosis.html).

Equipos de detección de antígeno: Los test de ELISA como son CITE<sup>®</sup> Semi-Quant<sup>™</sup>, Snap<sup>™</sup> y PetChek<sup>®</sup> (Laboratorios Idexx); DiroCHEK<sup>®</sup>, ASSURE<sup>®</sup>/CH, y UNI-TEC<sup>®</sup>CHW (Synbiotics) son muy fáciles de leer. Experimentalmente se ha demostrado que todos los equipos de ELISA, detectan la infección con hembras de sólo 20 meses de edad. Las pruebas que son más sensibles, detectan infecciones más recientes (Knight, 1994). El CITE<sup>®</sup> Semi-Quant<sup>™</sup> y Snap<sup>™</sup> son semicuantitativos pudiendo distinguir entre las concentraciones bajas y altas de antígeno (McTier, 1994).

El VetRED<sup>®</sup> (Rhone Merieux) es una prueba de hemoaglutinación, basado en una tecnología que combina químicamente dos anticuerpos distintos para formar un solo anticuerpo bifuncional. La prueba se realiza mezclando el reactivo que se incorpora en el test con una muestra de sangre entera, la aglutinación de los eritrocitos ocurrirá si el antígeno de dirofilaria adulta está presente en la muestra de sangre (McTier, 1994). Con experiencia, las pruebas de hemoaglutinación también producen resultados reconocibles en reacciones débilmente positivas, sobre todo si se leyó con amplificación de bajo poder (Knight, 1994).

Determinación de la carga de parásitos adultos: La mayoría de las pruebas de antígeno para dirofilariosis, se basan en la detección visual de un color que se convierte para indicar una prueba positiva (infección). En general, la intensidad (cantidad) del color que se convierte es proporcional a la cantidad de antígeno presente (Hoover y col., 1996 a).

Los niveles de antígeno circulante en un animal infectado, han demostrado correlación significativa con el número de gusanos adultos vivos, principalmente hembras maduras. Por lo tanto, la intensidad de reacción de las pruebas semicuantitativas (no las de hemoaglutinación), es proporcional al número de adultos inmaduros y tiende a reflejar la severidad de infección pero no de la gravedad de la enfermedad (Hoover y col., 1996 b; Knight, 1994; Molina y col., 1999; Rawlings y col., 1993).

El test de antígeno DiroCHEK<sup>®</sup>, también puede utilizarse para cuantificar la concentración de antígeno. Para ello, se realizan dos lotes de diluciones seriadas de suero o plasma con suero fisiológico y tampón fosfato para obtener diluciones, 1: 2, 1: 4, 1: 8, 1: 16, 1: 32, 1: 64 y 1: 128. Los perros que siguen siendo positivos a diluciones superiores a 1: 32 pueden presentar un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas tras el tratamiento con un adulticida (Kittleson y Kienle, 2000).

Para pruebas de antígeno que incluyen un control positivo, un resultado débilmente-positivo se define como una reacción que es menos intensa que el control positivo. Un positivo claro es equivalente al control positivo en intensidad, y un positivo fuerte es más intenso que el control positivo. Un resultado débilmente-positivo pueden encontrarse si la prueba se realizara poco después de que el antígeno alcanzó niveles perceptibles, aproximadamente siete meses post infección, o si el antígeno pertenece a dirofilarias que han muerto (Knight, 1994).

Un resultado favorable, reduciría la necesidad de una evaluación acuciosa y cara previa al tratamiento y un resultado desfavorable sería una indicación para realizar una evaluación más intensa y modificar el protocolo del tratamiento si es necesario (Rawlings y col., 1993).

**5.6.3.2 Pruebas para la detección de anticuerpos contra dirofilarias:** Las pruebas de anticuerpos contra dirofilaria son muy sensibles para detectar la infección en perros, pudiendo detectar pocos vermes y desde los 6 meses de la penetración de las L<sub>3</sub>. Pero los animales que se han expuesto al parásito en los que ya no existen filarias adultas, también dan positivo, siendo una prueba poco específica para infección por adultos (Bistner y Ford, 1995; Gómez y col., 1999; Hoover y col., 1996 a; Kittleson y Kienle, 2000).

Los anticuerpos frente a antígenos somáticos que se detectan por ELISA, permiten descubrir infecciones en etapas larvales tempranas, por vermes de un solo sexo, exposiciones sin infección, infecciones prepatentes, dirofilariosis oculta y animales bajo exposición crónica o en quimioprofilaxis. Los casos negativos son más sencillos de interpretar que los positivos (Frank y col., 1998; Georgi y Georgi, 1994; Song y col., 2002).

En la actualidad, estas pruebas ya no se utilizan en el perro debido a que no tiene la especificidad necesaria para un screening de rutina y el número de falsos negativos es inaceptable para áreas de baja incidencia (Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000).

#### **5.6.4. Radiografías torácicas:**

En cualquier perro en el que se sospeche o se haya diagnosticado una dirofilariosis, deben obtenerse y evaluarse radiografías torácicas como rutina, independientemente de los síntomas clínicos o de los hallazgos a la exploración física, recordando que puede haber dirofilariosis avanzada sin presencia de síntomas. La mayor carga parasitaria se encuentra en las arterias pulmonares caudales, de ellas, la arteria caudal derecha es la que suele estar más afectada y le sigue en frecuencia la rama caudal izquierda. La enfermedad vascular pulmonar comienza en la periferia de las ramas lobares caudales y avanza proximalmente hacia la arteria pulmonar principal y sus ramas interlobares. La mayoría de los perros presentan alteraciones en ambas arterias pulmonares caudales, lo que se aprecia mejor en una proyección radiográfica dorsoventral (Kittleson y Kienle, 2000; Knight, 1994; Miller, 1999).

La placa lateral se emplea para medir la arteria lobar craneal derecha y caracteriza el patrón parenquimatoso en los lóbulos caudales. El diámetro de la arteria lobar craneal derecha en su intersección con la cuarta costilla derecha, no debe superar el diámetro más estrecho de ésta, y el diámetro de las arterias lobares caudales en su intersección con la novena costilla no debe ser mayor que el diámetro más estrecho de esta. Las arterias de perros graves pueden superar 2,5 veces los diámetros de la novena costilla (Rawlings y Calvert, 1997). En animales con infecciones marcadas puede haber parásitos y cambios radiográficos en las arterias de los lóbulos craneales, lo que se aprecia mejor en la proyección lateral. La arteria pulmonar principal puede estar dilatada, alteración que se observa tanto en la proyección lateral como en la ventrodorsal (Kittleson y Kienle, 2000).

Lo más frecuente es la protrusión del segmento principal de la arteria pulmonar, incluso en perros con infección leve, y la opacificación lineal de las arterias pulmonares periféricas. Los cambios de las arterias pulmonares que se observan en perros con

dirofilariosis clínica incluyen dilatación (aumento del diámetro), distorsión del contorno, mayor tortuosidad de las arterias pulmonares, pérdida de su terminación ahusada y truncamiento de las ramas intralobares. La dilatación y tortuosidad se aprecian en posición de una en punto de reloj en vista ventrodorsal (Dillon, 2000; Georgi y Georgi, 1994; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Knight, 1994; Miller, 1999).

Los parásitos vivos no interrumpen el flujo sanguíneo, pero si están muertos, producen émbolos pulmonares que detienen el flujo hacia algunos segmentos. Las lesiones intrarteriales focales (ausencia de contraste), son típicas de tromboembolización, haciendo que las arterias parezcan terminar de forma brusca (puntas romas o sesgadas), el infarto aumenta la permeabilidad vascular provocando edema perivascular, lo que puede observarse como una opacidad periférica o consolidación de patrón alveolar. Todos estos cambios son más graves, por norma general, en perros con cargas parasitarias muy elevadas y en los que son muy alérgicos a las dirofilarias (Busch y Noxon, 1992; Gómez y col., 1999; Rawlings y Calvert 1997; Rawlings, 2002).

Se puede observar incremento en la opacidad del hilio pulmonar, por aumento del tamaño de la arteria broncoesofágica. Ocasionalmente, las arterias pulmonares distendidas presentan una configuración circular cuando se ven desde su extremo, asemejándose a una metástasis pulmonar y además por las infiltraciones alveolares, se puede confundir con neumonía o con el carcinoma de las células alveolares (Georgi y Georgi, 1994).

Los cambios del parénquima pulmonar son difusos con la llegada temprana de las L<sub>5</sub>. En casos leves o moderados de alteración parenquimatosa, se pueden observar zonas de densidad aumentada adyacentes a las arterias afectadas, además hay intensificación de la radiodensidad intersticial pulmonar que se extiende a partir del hilio y oscurece los detalles vasculares. Con infección severa crónica, el aumento de densidad puede generalizarse y afectar cualquier punto del campo pulmonar, revelando lesiones de tipo granulomatosas y fibróticas. El parénquima suele mostrar una mayor opacidad alveolar a medida que aumenta la cantidad de infartos (Georgi y Georgi, 1994; Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997).

Los nódulos eosinofílicos granulomatosos que se forman en el intersticio pulmonar por neumonitis alérgica, aparecen como grandes zonas densas con bordes bien marcados, llegan a ser de varios centímetros de diámetro, pudiendo confundirse con una neoplasia o con edema pulmonar (Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999; Ware, 2000).

En enfermedad avanzada se empeoran los cambios arteriales pulmonares, se ensancha la arteria pulmonar principal y es posible observar dilatación cardiaca derecha (Losonsky y col., 1983; Knight, 1994; Miller, 1999). La dilatación cardiaca derecha es un cambio secundario que sólo hay que evaluar una vez que se ha examinado la vascularización pulmonar. Por lo general, se aprecia mejor en las proyecciones ventrodorsales, observándose una silueta cardiaca en forma de D mayúscula invertida. No es característica en casos leves y es posible que no exista o no sea evidente en casos de gravedad moderada (Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

Cuando se ha desarrollado una insuficiencia cardiaca derecha, hay líquido pleural libre, distensión de la vena cava caudal, hepatomegalia, ascitis, edema alveolar y periférico, muchas veces asociado a hidrotórax; puede tener aumento inespecífico de las separaciones intersticiales pulmonares y leve dilatación cardiaca derecha (Georgi y Georgi, 1994; Gómez y col., 1999). Suele presentarse neumotórax atribuible a fistulas broncopleurales, provocando atelectasia y rotación de la silueta cardiaca, haciendo difícil la detección de los signos radiológicos (Gómez y col., 1999).

Los cambios patológicos anteriormente mencionados, denuncian la acumulación de dirofilarias y son generalmente consistentes con el nivel de antigenemia. Las excepciones ocurren cuando la antigenemia aumenta temporalmente después de la muerte de gusanos o en perros que tienen evidencia radiográfica residual de una infección previa (Knight, 1994).

#### **5.6.5. Angiografía:**

La angiografía, es una técnica simple y relativamente segura para confirmar un diagnóstico tentativo pero, por ser invasiva, no se utiliza casi nunca para el diagnóstico de la dirofilariosis en el perro (Dillon, 2000; Glaus y col., 1995). Las angiografías ofrecen información más detallada sobre la anatomía de las alteraciones de la arteria pulmonar que las radiografías, permiten valorar el tamaño y la tortuosidad de los vasos pulmonares, incluso en presencia de infiltraciones en el parénquima pulmonar. Los vermes cardiacos adultos en el lumen de las arterias, se observan como defectos de relleno oscuros lineares y las ramificaciones de la rama arterial del lóbulo caudal, cuando ya no existe flujo, aparece despuntadas (Kittleson y Kienle, 2000; McCall y col., 1994; Ware, 1995).

#### **5.6.6. Ecocardiografía:**

La ecocardiografía está indicada en perros con síndrome caval o insuficiencia cardiaca congestiva derecha. Se han podido observar parásitos en las arterias pulmonares en el 50 a 60% de perros con dirofilariosis. Es posible verlos en la arteria pulmonar principal, las ramas proximales de los lóbulos caudales, ventrículo derecho, y rara vez en el atrio derecho y vena cava caudal; los parásitos que se encuentran en arterias lobares no son visibles porque el ultrasonido no atraviesa el pulmón con aire. También puede ser útil en la identificación de formas migrantes en el tracto pulmonar y *D. immitis* aberrantes (Borgarelli y col., 1997; Goggin y col., 1997; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999).

Las filarias aparecen como dos líneas hiperecoicas paralelas con una zona radiotransparente entre ellas, lo que representan la imagen de la cutícula del parásito, asemejándose a un signo “=” . Estas líneas no son de más de 0,5 a 1 cm. de longitud, debido al ángulo de la posición curvada natural que toma el parásito. Los hallazgos suelen ser negativos, para ver los parásitos en la arteria pulmonar o en las ramas proximales es necesario que exista un gran número de ellos (Dillon, 2000; Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997).



Para diagnosticar una dirofilariosis, debe obtenerse una proyección basal paraesternal derecha de eje transversal, que incluya el tracto de salida del ventrículo derecho, la válvula pulmonar, la arteria pulmonar principal y las porciones proximales de las arterias de los lóbulos caudales. La porción de estas ramas que tiene el tamaño suficiente como para albergar un parásito adulto es de sólo 3 cm. de longitud (Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000).

En perros con enfermedad moderada, se observa un aumento del tamaño de la aurícula y ventrículo derecho, hipertrofia de los músculos papilares de la válvula tricúspide y la pared libre del ventrículo derecho puede estar engrosada. Hay movimiento paradójico del septo interventricular en algunos casos de hipertensión pulmonar, *cor pulmonare*, insuficiencia cardiaca congestiva derecha y síndrome caval (Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997).

La ecocardiografía es especialmente útil en el síndrome caval, porque permite evaluar la competencia de la válvula tricúspide y observar los vermes que se agitan entrando y saliendo entre el ventrículo y la aurícula derecha, lo que se considera patognomónico dentro del contexto clínico apropiado (Atkins, 1994; Dillon, 2000; Rawlings y Calvert, 1997).

La ecocardiografía doppler permite dimensionar un aumento en la velocidad del flujo sanguíneo entre atrio y ventrículo derecho, identifica la regurgitación a través de las válvulas tricúspide o pulmonar e, indirectamente, permite evaluar la ola de presión sistólica pulmonar, el grado de hipertensión sistólica en el ventrículo derecho o diastólica en la arteria pulmonar. La hipertensión pulmonar se demuestra por la velocidad de regurgitación sanguínea de la tricúspide (Borgarelli y col., 1997; Kittleson y Kienle, 2000).

#### **5.6.7. Electrocardiografía:**

La electrocardiografía es una prueba diagnóstica de escaso valor en perros con dirofilariosis leve o moderada, rara vez ofrece información complementaria útil en esta enfermedad a menos que exista una arritmia, y las arritmias hemodinámicas son poco frecuentes, incluso con enfermedad grave. Se registran signos de hipertrofia ventricular derecha sólo en presencia de hipertensión pulmonar grave, pero esta dilatación también es fácilmente detectable en radiografías torácicas y ecografías (Atkins, 1994; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999; Polizopoulou y col., 2000).

#### **5.6.8. Exámenes clínico patológicos:**

**5.6.8.1 *Hematología:*** El hemograma es normal en la mayoría de perros con dirofilariosis clínica, puede ser similar a un leucograma de estrés o a una respuesta inflamatoria pronunciada, siendo habitual encontrar linfopenia entre leve y moderada (Rawlings y Calvert, 1997; Kittleson y Kienle, 2000). Las alteraciones hematológicas posibles de encontrar son:

- **Anemia:** alrededor de un 10% de los perros con dirofilariosis leve tiene anemia normocítica normocrómica. Entre el 50 y 60% de los perros con enfermedad grave

presenta una ligera anemia no regenerativa normocítica hipocrómica, con un valor de hematocrito de 10 a 30%, excepto en animales con síndrome caval que presentan hemólisis. La vida media de los eritrocitos en perros asintomáticos es normal (25 días) pero se reduce a 15 días en perros con hipertensión pulmonar y 11 días en animales con dirofilariosis grave (Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

- Eosinofilia: se encuentra en cerca del 85% de los perros con microfilarias circulantes y en el 95% de los perros amicrofilarémicos, debido a la destrucción de las microfilarias por la respuesta inmune (Rawlings y Calvert, 1997; Kittleson y Kienle, 2000; Ferrer y col., 2002).
- Basofilia: la dirofilariosis es la causa más habitual de basofilia en regiones endémicas. La basofilia junto con eosinofilia es un elemento sugestivo inespecíficos de la enfermedad, pero en el 50% de los casos hay eosinofilia sin basofilia (Rawlings y Calvert, 1997; Gómez y col., 1999).
- Neutrofilia: generalmente hay aumento de la concentración de segmentados y monocitos, y los recuentos plaquetarios decaen, en especial después del tratamiento adulticida (Rawlings y Calvert, 1997). Los casos de leucocitosis son consecuencia del aumento de materiales extraños derivados de la fagocitosis de las filarias muertas y de las infecciones establecidas a nivel pulmonar, principalmente en las áreas lesionadas por tromboembolismo (Bizzeti y col., 1996).
- Perfil de coagulación: se altera significativamente en casos de tromboembolización grave, hay consumo activo de las plaquetas, fibrinógeno y otros substratos de la coagulación, pero la trombocitopenia relativa que se puede generar durante la enfermedad, se relaciona con el hecho que las plaquetas se adhieren a las superficies subendotelial lesionadas (Bizzeti y col., 1996).

**5.6.8.2. Bioquímica sanguínea:** La concentración sérica de albúmina suele ser normal. La presencia de hipoalbuminemia es una situación crítica, ya que puede ser indicio de una glomerulopatía seria (amiloidosis o enfermedad por inmunocomplejos) indicativa de un daño renal progresivo irreversible, insuficiencia hepática grave o pérdida enterohepática de proteínas (Dillon, 2000; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Rawlings y Calvert, 1997).

**5.6.8.3 Alteración renal:** Es posible descubrir glomerulonefritis membranosa en alrededor del 20% de los perros asintomáticos, pero el urianálisis se altera dependiendo de la gravedad del proceso. La disfunción glomerular provoca proteinuria e isostenuria en el 10% de los casos con signología clínica, algunos tienen proteinuria grave asociada a síndrome nefrótico y amiloidosis (Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000). Los que tienen enfermedad glomerular también pierden antitrombina III, siendo de alto riesgo para tromboembolismo asociado al tratamiento adulticida. Perros con glomerulonefritis deberían someterse a biopsia de riñón para diferenciarse entre amiloidosis y glomerulonefritis (Dillon, 2000).

Se pueden encontrar niveles elevados de creatinina sérica y BUN (nitrógeno ureico); albuminuria, hemoglobinuria, hiperbilirrubinuria y bilirrubina. (Miller, 1999; Kittleson y Kienle, 2000). Los casos de azotemia son raros y afectan a menos del 5% de los perros infectados, pero siempre asociada con amplia sintomatología. La azotemia y proteinuria iniciales en presencia de normostenuria son probablemente prerrenal, como consecuencia de la filtración glomerular disminuida (Gómez y col., 1999; Hawe, 1979; Kittleson y Kienle, 2000).

**5.6.8.4. Alteración hepática:** Fosfatasa alcalina (SAP), alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) se encuentran en concentraciones séricas normales en casi todos los perros infectados. El aumento de ALT indica degeneración hepatocelular o necrosis, y el aumento de AST y de glutamato deshidrogenasa (GLDH), son atribuidos a enfermedad hepática y/o del miocardio. Sólo entre el 5 y el 10% de los perros presentan niveles significativamente elevados de estas enzimas, a pesar que la prueba de bromosulfaleína (BSP) muestra aclaramientos anormales (Gómez y col., 1999; Hawe, 1979; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999).

**5.6.8.5 Síndrome de la vena cava:** Los perros con síndrome caval presentan hemoglobinemia y hemoglobinuria; en la mayoría de los casos tienen anemia regenerativa moderada (hematocrito 28%), caracterizada por reticulocitos, eritrocitos nucleados y aumento del volumen corpuscular medio. Se ha descrito leucocitosis con neutrofilia, eosinofilia y alrededor del 20% de los casos tienen desviación a la izquierda. Perros con coagulación intravascular diseminada (CID), tienen coagulación caracterizada por trombocitopenia e hipofibrinogenemia; tiempo de protrombina, tiempo de protromboplastina parcial y tiempo de coagulación activada prolongados, además de altas concentraciones de productos de degradación de fibrina (Atkins, 1994; Rawlings y Calvert, 1997).

Otras alteraciones son: incremento de la actividad de AST, ALT y SAP, elevación del nitrógeno ureico en sangre con niveles normales de creatinina sérica, concentraciones de bilirrubina sérica moderadamente elevadas, prolongación de la retención de BSP. En el análisis de orina se encuentran altas concentraciones de bilirrubina debido a la hemólisis intravascular y proteínas en el 50% de los casos (Atkins, 1994; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

## 5.7. TRATAMIENTO

El plan terapéutico general en perros incluye: a) el uso de fármacos que matan los parásitos adultos (adulticidas), b) fármacos que matan las microfilarias (microfilaricidas) tres semanas después de tratamiento adulticida, c) chequeo de microfilaremia a las 2 semanas, d) iniciación de la profilaxis, e) prueba de antígeno 4 a 6 meses post adulticida para evaluar la eficacia del adulticida, f) evaluación del nivel de infección 6 meses a 1 año después (Dillon, 2000). En animales con infecciones patentes, se procede generalmente eliminando los vermes adultos y posteriormente las microfilarias circulantes, pero se ha demostrado que los efectos tóxicos de los fármacos arsenicales son más severos en animales con alta microfilaremia, lo que se previenen casi totalmente invirtiendo el orden (Georgi y Georgi, 1994).

### 5.7.1. Evaluación y clasificación de los animales con dirofilariosis:

Para poder realizar un tratamiento exitoso, es de vital importancia evaluar y clasificar el grado de afección de los animales por *D. immitis*, ya que de ello depende el tratamiento a realizar.

Los perros de menos de seis meses de edad no necesitan evaluación y se les puede administrar un tratamiento profiláctico desde ese momento. En perros mayores, especialmente si pertenece a áreas endémicas, debe determinarse el tipo de prevención que han recibido y evaluarse. Si el animal no ha recibido tratamiento preventivo y tiene la edad suficiente como para albergar parásitos adultos, se somete a los procedimientos de evaluación diagnóstica como son anamnesis, examen físico, radiografías torácicas, pruebas inmunodiagnósticas y detección de microfilarias (Kittleson y Kienle, 2000; Rawlings y col., 1993; Rawlings y Calvert, 1997).

En animales positivos, la evaluación previa al tratamiento tiene el propósito de descubrir enfermedades subclínicas o concomitantes, seleccionar el régimen terapéutico más apropiado y eficaz para cada individuo, anticipar complicaciones de la terapia, predecir la reversibilidad de la enfermedad y el pronóstico. La severidad de la enfermedad puede ser evaluada objetivamente mediante los parámetros clínicos, pero las observaciones subjetivas también ayudan en la clasificación de las fases (Dillon, 2000; Knight, 1994; Polizopoulou y col., 2000; Rawlings y col., 1993).

El tipo de perro afecta la valoración de la fase clínica pesar de, los que no trabajan, tienden a permanecer clínicamente sanos por periodos más largos, a la real carga parasitaria (Polizopoulou y col., 2000). Los perros mayores de 9 años o de menos de 7,5 Kg. de peso, se asignan a una clase superior a la sugerida. No es necesario que los animales manifiesten todas las características de una determinada clase para ser asignados a ella (Miller, 1999).

**5.7.1.1. Clasificación de la dirofilariosis.** Según la gravedad y la evolución de la enfermedad, se pueden distinguir las siguientes clases:

Clase 1: enfermedad subclínica suave. Test de antígeno débilmente positivo, la exploración física y los resultados de laboratorio son normales, hay leve pérdida de peso y agitación al ejercicio, radiografías torácicas normales o con ligeros cambios como saculaciones periféricas en la arteria pulmonar. El tratamiento adulticida es opcional, debe aplicarse un microfilaricida si es necesario (Gómez y col., 1999; Knight, 1994; Miller, 1999; Rosa y col., 2000).

Clase 2: enfermedad clínica moderada. Se trata de la clase más habitual. El test de antígeno es moderadamente o claramente positivo. Muestran intolerancia al ejercicio, en ocasiones hay tos improductiva suave al hacer esfuerzo físico; la hemoptisis es bastante rara. El estado general suele ser de bueno a regular, con pérdida progresiva de peso corporal y mal aspecto del pelaje, algunos están anémicos. Los cambios radiográficos muestran un ligero engrosamiento de la arteria pulmonar y de sus ramas lobares, con truncamiento y/o aumento circunscrito de la densidad perivascular del parénquima. Puede presentarse un moderado aumento del tamaño del ventrículo derecho. Los perros de esta clase, recibirán un tratamiento adulticida distinto en función de su concentración sérica de antígeno, además del microfilaricida (Kittleson y Kienle, 2000; Knight, 1994; Miller, 1999; Polizopoulou y col., 2000; Rosa y col., 2000).

Clase 3: enfermedad severa. Test de antígeno claramente positivo. Signos inequívocos de dirofilariosis con ruidos respiratorios incrementados, disnea, fatiga constante, tos persistente fácilmente provocable, distensión venosa yugular, ascitis, anorexia, pérdida de peso, tiempo de relleno capilar prolongado, membranas mucosas pálidas. Hay un severo aumento del tamaño de las arterias pulmonares a la radiografía, con truncamiento y pérdida de la arborización arterial normal, dilatación ventricular, infiltrados difusos del parénquima pulmonar y evidencia de tromboembolia pulmonar. Pueden tener insuficiencia cardíaca derecha. Anemia leve o marcada, proteinuria, disminución de proteínas plasmáticas, elevación de BUN, creatinina y enzimas hepáticas. El pronóstico es reservado. Estos animales deben ser previamente estabilizados y realizar un tratamiento sintomático antes de instaurar la terapia adulticida y microfilaricida (Knight, 1994; Miller, 1999; Rosa y col., 2000). Los perros de esta clase, suelen tener concentraciones séricas de antígeno inferiores que las otras dos clases, lo que puede deberse a la muerte de los parásitos. También es posible que tengan una respuesta inmune mayor contra los adultos y, por lo tanto, presenten una enfermedad más grave incluso con un número inferior de dirofilarias (Kittleson y Kienle, 2000).

Clase 4: síndrome de la vena cava. Pronóstico desfavorable. Presencia de gran cantidad de vermes que se han desplazado hasta las venas cavas. El tratamiento es la remoción quirúrgica de los vermes (Gómez y col., 1999; Rosa y col., 2000).

## **5.7.2. Tratamiento contra los parásitos adultos o terapia adulticida:**

**5.7.2.1. Consideraciones generales:** Antes de considerar una terapia adulticida, no debe haber ninguna duda de que el perro está infectado. Si la prueba de antígeno es débilmente positiva, se repite o se valida con una prueba diferente, considerando además la posibilidad de falsos positivos. El beneficio del tratamiento es menor en animales asintomáticos, con un nivel bajo de antigenemia y con un mínimo o ningún signo radiográfico, sobre todo si el perro ha sido expuesto durante varios años o ha recibido profilaxis mensual. Pero si el perro es joven (menos de tres años de edad) o se usa para deporte, se debería favorecer la terapia adulticida (Knight, 1994).

En un perro asintomático y sin evidencias radiográficas de dirofilariosis clínica, pero que ha dado positivo repetidas veces a las pruebas de antígeno o es positivo a microfilarias de *D. immitis*, no hay necesidad inmediata de tratar con un producto adulticida y puede monitorizarse su evolución. En esta situación, se recomiendan examinar al paciente cada 6 meses y hacer una radiografía torácica cada vez, si aparece algún síntoma de enfermedad se recomienda tratar en ese momento. La principal complicación derivada de la espera y monitorización del animal, consisten en el rápido desarrollo de la enfermedad y la aparición de síndrome caval, en la mayoría de los casos no es así y la evaluación cada 6 meses es suficiente (Kittleson y Kienle, 2000).

El tratamiento puede no ser necesario en perros geriátricos (de más de ocho años de edad) con sintomatología leve, o en animales pertenecientes a regiones con baja incidencia de dirofilariosis. Proporcionar una profilaxis mensual menos agresiva, realizando test de antígeno anualmente o bianualmente y manteniéndolo en observación, puede ser la mejor opción durante el resto de su vida (Knight, 1994; Rawlings y Calvert, 1997).

**5.7.2.2. Contraindicaciones para el tratamiento adulticida:** Los perros con dirofilariosis clínica grave o con complicaciones graves representan un dilema, cual sea la decisión que se tome. Pueden no tolerar el adulticida tan bien como un perro menos infectado y a menudo no toleran tampoco las complicaciones tromboembólicas; el perro puede desarrollar complicaciones mortales tanto si se instaura un tratamiento como sino. Si la prueba del antígeno es débilmente positiva, la mayoría de las dirofilarias pueden haber muerto, en tales casos, alguna mejora puede ocurrir sin la terapia adulticida (Knight, 1994; Kittleson y Kienle, 2000).

El tratamiento debe evitarse en caso de insuficiencia cardiaca congestiva derecha, síndrome caval, signos de tromboembolización, coagulación intravascular diseminada (CID), neumonitis alérgica, insuficiencia hepática con hipoalbuminemia e ictericia, falla renal, hiperazotemia grave y nefropatías con proteinuria. La azotemia prerrenal leve o moderada no es una contraindicación para el tratamiento, pero antes de administrar tiacetarsemida se indica la fluidoterapia para su resolución (Gómez y col., 1999; Rawlings y Calvert, 1997).

**5.7.2.3. Productos usados como adulticidas:** la Food and Drug Administration (FDA), sólo ha aprobado dos fármacos:

**Tiacetarsemida sódica\***: es un compuesto orgánico perteneciente al grupo de los fenilarsenoidales, que tiene una curva dosis respuesta con una pendiente muy acusada y un índice terapéutico estrecho, lo que produce efectos variables, toxicidad frecuente y efectos colaterales potencialmente graves. El mecanismo exacto del efecto adulticida no ha sido determinado. Se comercializa en forma de un líquido transparente para administración intravenosa, a una concentración de 10 mg./ml. Tiene suficiente estabilidad en solución acuosa para ser mantenido en frasco de multidosis. Conservándose bajo refrigeración, dura 15 meses en frasco ambarino sellado, el deterioro se visualiza por precipitación o decoloración amarilla anaranjada (Kittleson y Kienle, 2000; Rawlings y Calvert, 1997; Rosa y col., 2000).

El producto se administra mediante inyecciones endovenosas estrictas de 2,2 mg./kg. dos veces al día, a intervalos de 6 a 8 horas durante 2 días; el intervalo nocturno no debe ser superior a 16 horas. Con este sistema los parásitos se van destruyendo paulatinamente evitando complicaciones tromboembólicas (Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999). Previa administración de cada dosis de tiacetarsemida se debe tomar la temperatura rectal y dar alimento 30 minutos a 1 hora antes. Cada inyección consecutiva se administra en una vena periférica diferente, con certeza absoluta de estar dentro de ella, aunque de todas formas la droga daña directamente el endotelio venoso en el sitio de puntura (Gómez y col., 1999; Rawlings y Calvert, 1997).

Se debe restringir el ejercicio al mínimo durante las 4 a 6 semanas siguientes al tratamiento y deben ser observados durante 2 a 3 días para evaluar hepatotoxicidad. Por norma general, los perros pueden ser dados de alta entre 24 y 48 horas después de la última administración, pero si se encuentra bien al día siguiente, es posible dejarlo descansar en casa durante el próximo mes (Knight, 1994). Si por intolerancia al arsenical, se ha debido interrumpir el tratamiento por más de 18 horas, el paciente debe volver después de cuatro a seis semanas para repetir el mismo tratamiento con 4 dosis. El segundo tratamiento habitualmente es bien tolerado (Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999).

La tiacetarsemida es más eficaz en la destrucción de dirofilarias de edad avanzada y de machos. Los vermes inmaduros (4 a 6 meses de edad) y en especial las hembras son muy resistentes, por lo que muchos perros quedan con una población de hembras y de adultos inmaduros, sólo alrededor del 40% de los perros quedan completamente libres de infección. A pesar de la eficacia sólo parcial, el beneficio terapéutico puede lograrse en perros altamente infectados, además, cualquier reducción apreciable en la carga parasitaria puede producir mejora clínica. La eficacia de la droga aumenta en perros con hipofunción hepática por mala eliminación del arsénico y disminuye cuando se administran glucocorticoides de forma concomitante o en perros que necesitan detoxificación por el tratamiento (Dillon, 2000; Gómez y col., 1999; Kittleson y Kienle, 2000; Knight, 1994; Rawlings y Calvert, 1997).

---

\* Caparsolate® - Rhone Merieux.

*Reacciones adversas a la Tiacetarsemida:* Esta droga es extremadamente cáustica, su extravasación provoca una perivasculitis en el punto de venopunción con celulitis local, necrosis tisular y una gran escarificación. A las dos horas de la inyección aparece una tumefacción marcada con inflamación y dolor. Si se sospecha que ha habido inyección perivascular o si aparecen los síntomas clínicos mencionados, debe infiltrarse la zona con suero fisiológico estéril para diluir el compuesto, administrar lidocaína para reducir el dolor e infiltrar dexametasona. También se puede pinzar el área y aplicar dimetilsulfóxido (DMSO) solo o combinado con un corticoesteroides cada 4 a 12 horas durante 2 a 4 días por vía tópica. La aplicación de compresas calientes y astringentes disminuye la tumefacción en fases iniciales. El dolor desaparece en 2 o 3 días, pero la tumefacción puede durar varias semanas (Kittleson y Kienle, 2000; Knight, 1994; Miller, 1999; Ware, 2000).

La tiacetarsemida produce toxicidad en la mayoría de los perros, aunque no suele ser evidente desde el punto de vista clínico, por esta razón, se enfatiza la evaluación hepática previa. Los perros de mayor riesgo tienen baja concentración de albúmina y niveles de ácidos biliares anormales en el suero o niveles de amoníaco elevados en sangre. La presencia de cilindros tubulares y bilirrubinuria en una muestra de orina, son los signos más precoces de hepatotoxicidad, siendo común luego de la tercera o cuarta inyección, pero es de preocupación sólo si el animal tiene signología clínica. Los perros que presentan reacciones adversas agudas, lo hacen con la primera o segunda dosis. Uno de sus efectos tóxicos es la necrosis hepática, que tiene como consecuencia la elevación de enzimas hepáticas en casi todos los casos y la instauración de una insuficiencia hepática aguda en algunos pacientes. Tras la administración de este fármaco, las concentraciones séricas de AST y ALT aumentan en casi todos los perros. No hay correlación entre la hiperactividad enzimática y toxicidad inminente, por lo que no es necesario medir enzimas hepáticas durante el tratamiento (Bizzeti y col. 1996; Dillon, 2000; Rawlings y Calvert, 1997).

Los perros con hepatotoxicidad grave, suelen presentar vómitos repetidos, depresión, anorexia y pueden desarrollar una insuficiencia hepática acompañada de ictericia en un 5% de los casos. La combinación de los signos anteriores e ictericia, son indicativas de toxicidad seria, se debe suspenderse el tratamiento y administrar fluidos intravenosos para corregir la deshidratación secundaria a los vómitos y para mantener la hidratación mientras el animal no ingiera alimentos (Kittleson y Kienle, 2000; Knight, 1994; Miller, 1999).

La nefrotoxicidad es poco frecuente, aunque la tiacetarsemida puede producir degeneración y necrosis de las células epiteliales tubulares renales. Está contraindicada la administración de este fármaco, en casos de azotemia con orina isostenúrica (insuficiencia renal primaria) (Kittleson y Kienle, 2000). Si la azotemia se descubre durante el tratamiento, se interrumpe sólo si el nitrógeno ureico está moderadamente elevado y puede completarse si es menor de 100 mg./dl., administrando soluciones electrolíticas durante el tratamiento y varios días después, para favorecer la detoxificación mientras se monitoriza el gasto urinario (Rawlings y Calvert, 1997; Ware, 2000).



**Dihidroclorhidrato de Melarsomina\***: es un fármaco organoarsenical trivalente que se comercializa en forma de polvo blanco liofilizado, un frasco contiene 50 mg. de melarsomina para reconstitución con agua estéril o solución salina estéril inmediatamente antes de cada administración. Tras la reconstitución se obtiene una concentración de 25 mg./ml. para una dosis final de 0,1 ml./kg. El producto reconstituido puede conservar su estabilidad sólo durante 24 horas si se mantiene refrigerado y en la oscuridad (Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000; Rawlings y Calvert, 1997).

La melarsomina presenta varias ventajas sobre la tiacetarsemida: produce una menor exposición al arsénico, la inyección perivascular provoca una menor necrosis tisular, la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad son muy leves o inexistentes, el porcentaje de dirofilarias destruidas es superior debido a su mayor vida media plasmática y distribución del metabolito. Una dosis de melarsomina elimina la mayoría de machos y dos dosis elimina tanto a machos como a hembras, lo que permite una destrucción graduada de los parásitos, además es efectiva contra maduros e inmaduros desde 4 semanas de edad, especialmente contra hembras jóvenes. No obstante, el precio de este fármaco limita su uso en algunas ocasiones (Polizopoulou y col., 2000; Rawlings y Calvert, 1997; Rosa y col., 2000).

Las dosis a utilizar depende de la clase a la que pertenece el paciente. En perros con dirofilariosis de clase 1 o 2 con baja concentración de antígenos, se administran dos dosis de 2,5 mg./kg. por vía intramuscular profunda (1 ml. por 10 kg.), en los músculos epiaxiales de la región lumbar entre L3 y L5, separadas por 24 horas; cada dosis se administra alternando de lado. Hay que mantener presión digital sobre el punto de inyección durante uno o dos minutos. Esta posología consigue que alrededor del 76% de los perros tratados sean negativos a las pruebas de antígenos en 4 meses (Bowman y Lynn, 1999; Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999; Ware, 2000).

En perros con dirofilariosis de clase 2 con elevada concentración de antígeno y en animales de clase 3, se recomienda seguir un protocolo de administración alterno, que consiste en una dosis inicial de 2,5 mg./kg., seguido un mes más tarde por dos tratamientos separados por 24 horas. Una sola dosis produce muerte controlada de parásitos en aquellos perros con alto riesgo de complicaciones por tromboembolismo, con cargas parasitarias altas o pobre habilidad compensatoria (Bowman y Lynn, 1999; Miller, 1999; Rosa y col., 2000).

*Reacciones adversas a melarsomina*: Los efectos adversos observados son: de tipo comportamiento con anorexia, letargia, postración, temblores, inestabilidad/ataxia, agitación; de tipo respiratorios con tos, hipersalivación, jadeo, disnea, estertores y síncope; relacionados con el sitio de inyección con dolor en el punto de inyección en un tercio de los pacientes, edema, enrojecimiento, vocalización, miositis, dolor al movimiento, incremento de la actividad de la AST y creatinina (CK), en ocasiones abscesos estériles. Los efectos cutáneos desaparecen en 6 a 12 semanas con la aplicación de frío y analgésicos. Otros efectos adversos descritos son fiebre, vómitos y diarrea (Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000; Ware, 2000).

---

\* Immiticide<sup>®</sup> - Rhone Merieux.

El margen de seguridad de la melarsomina es muy estrecho, el órgano más afectado por los efectos tóxicos parece ser el pulmón. La administración de dosis 3 veces superiores a la recomendada puede producir inflamación y edema pulmonar que no cede con diuréticos, llevando a la muerte del paciente (Kittleson y Kienle, 2000; Ware, 2000).

**5.7.2.4. Evaluación de la eficacia de los adulticidas:** Si el adulticida ha sido completamente efectivo, los antígenos de *D. immitis* desaparecen del suero de forma gradual hasta que llegan a ser indetectables cerca de 12 semanas post tratamiento, con un rango de 1 a 6 meses. Lo más habitual es hacer una prueba de antígeno a los 4 meses, pero si es positivo se repite el test a los 6 meses (Bistner y Ford, 1995; Hoover y col., 1996 b; Knight, 1994; Miller, 1999).

Se sospecha de infección residual cuando hay persistencia de antígenos durante más de 12 a 20 semanas post adulticida, se debe decidir si se trata de nuevo o no. Usualmente se demora la terapia 6 meses después, para asegurar que los gusanos estén más viejos y más susceptibles al compuesto arsenical, esta decisión depende de la respuesta al tratamiento inicial, la magnitud de la enfermedad, el estado general de salud y actividad de los perros; animales atléticos y trabajadores deberían retratarse. En perros sedentarios hay que considerar la alternativa de mantenerlos en profilaxis el siguiente año. Si también quedan microfilarias, se repite el tratamiento para destruir los parásitos adultos, que son la fuente de la microfilaremia, o bien se inicia un tratamiento profiláctico con avermectinas para eliminarlas (Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000; Knight, 1994; Song y col., 2002).

La administración de adulticidas reduce considerablemente la carga parasitaria, lo que se refleja en una notable mejoría de los síntomas clínicos, si un perro ha mejorado mucho clínicamente y no toleró bien el tratamiento con arsenicales, es razonable no tratar de nuevo (Kittleson y Kienle, 2000). El tratamiento adulticida induce antigenemia persistente por la muerte y fragmentación de vermes adultos, lo que resulta en un incremento significativo de las concentraciones de IgG. Este incremento de antígeno en el plasma, puede resultar en una respuesta humoral incrementada y formación progresiva de inmunocomplejos circulantes, los cuales pueden ser usados para estudiar la condición post tratamiento en animales infectados y prevenir complicaciones por los adulticidas (Molina y col., 1999).

Radiográficamente, las lesiones torácicas retroceden de forma progresiva; en las fases más tempranas de la enfermedad la íntima se recupera en un mes, tortuosidad y dilatación declinan a los pocos meses, y todos los cambios han regresado dentro de un año. Sin embargo, la enfermedad avanzada lleva a la deformidad estructural permanente del corazón y ramas principales de la arteria pulmonar, con cambios intersticiales que reflejan fibrosis, a pesar de la mejoría clínica y radiográfica (Barriga, 2002; Polizopoulou y col., 2000; Rawlings y Calvert, 1997).

**5.7.2.5. Neumonitis post tratamiento por fármacos adulticidas:** Después de la terapia arsenical, los vermes adultos mueren lentamente durante cuatro a seis semanas y sus restos son transportados por el flujo sanguíneo hacia las ramas terminales de las arterias pulmonares. Estos émbolos parasitarios suelen ocluir arterias de pequeño calibre, pero también estimulan la formación regional de trombos, lo que produce una oclusión aún mayor. Eventualmente, los

gusanos muertos son degradados y gradualmente fagocitados con pocas secuelas clínicas (Bowman y Lynn, 1999; Georgi y Georgi, 1994; Kittleson y Kienle, 2000). Se esperan complicaciones de tromboembolismo suave en perros ligeramente infectados, un pulmón relativamente saludable puede resistir el deterioro transeúnte de un pequeño número de gusanos degenerándose (Knight, 1994).

Si mueren muchos parásitos a la vez y son transportados a una arteria pulmonar grande, pueden aparecer síntomas de embolia pulmonar, observándose consolidación del lóbulo pulmonar afectado en las radiografías torácicas. Los perros que realizan ejercicio, perros infectados por un gran número de parásitos y los que presentan cambios acusados en las arterias o el parénquima pulmonar, tienen un mayor riesgo de neumonitis postadulcicida grave, lo que puede llevar a la muerte del animal (Kittleson y Kienle, 2000).

La enfermedad pulmonar tromboembólica se presenta generalmente entre 4 y 8 días después del tratamiento adulticida (con un rango variable de 2 a 30 días). La signología se caracteriza por empeoramiento de la enfermedad arterial pulmonar con depresión, anorexia, fiebre, taquicardia, taquipnea o disnea, tos, hemoptisis, estertores pulmonares y sonidos pulmonares atenuados, mucosa oral de pálida a cianótica y eventualmente insuficiencia cardíaca derecha. Cuando hay una intensa activación de plaquetas, no puede ser bloqueada con dosis extremas de aspirina, lo que conlleva a una CID, colapso y muerte. La presencia de trombocitopenia ( $<100.000/\mu\text{L}$ ) es común 2 a 3 semanas después del adulticida en perros asintomáticos, si está por debajo de este valor debe sospecharse de CID. La instauración de disnea se considerada una emergencia (Dillon, 2000; Knight, 1994; Miller, 1999; Polizopoulou y col., 2000; Ware, 2002).

La utilización de aspirina o heparina como agentes antitrombóticos y los corticosteroides, pueden resultar útiles para reducir las complicaciones derivadas de los émbolos, junto con la restricción del ejercicio hasta al menos 2 semanas después de la desaparición de los síntomas. La inflamación pulmonar se reduce y la trombosis disminuye. No obstante, esta combinación predispone a los perros a hemorragias gastrointestinales que pueden llegar a ser graves, por lo tanto, no se recomienda utilizarla de rutina (Bowman y Lynn, 1999; Georgi y Georgi, 1994; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999).

La mejor forma de prevenir la neumonitis post adulticida, consiste en recluir al animal durante 3 o 4 semanas después del tratamiento y reducir al mínimo el ejercicio durante las 4 a 6 semanas siguientes al tratamiento, para evitar la formación de émbolos parasitarios. En casos graves, como los que presentan insuficiencia cardíaca derecha, puede ser necesario el reposo en jaula una semana antes y 3 a 4 semanas después de la administración del adulticida (Bowman y Lynn, 1999; Georgi y Georgi, 1994; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999).

### **5.7.3. Tratamientos auxiliares:**

En casos de enfermedad vascular o hipertensión pulmonar grave se utiliza ácido acetil salicílico,\* en dosis de 5 mg./kg. vía oral durante 7 a 14 días, previo tratamiento adulticida y hasta 3 a 4 semanas después (Gómez y col., 1999; Miller, 1999); este fármaco, bloquea los mecanismos de participación plaquetaria en la génesis de la angiopatía, incluso se ha resuelto la alteración arterial a pesar de la parasitosis persistentes. La terapia crónica con aspirina se asocia con un 10 a un 15% de sangrado digestivo, por lo que en caso de utilizarse, debe controlarse el hematocrito (Rawlings y Calvert, 1997).

Prednisona\*, 1 a 2 mg./Kg. vía oral, dividida en 2 veces al día en dosis creciente durante 7 a 14 días, reduce eficientemente la inflamación del parénquima pulmonar, ya sea por neumonitis eosinofílica o por granulomas pulmonares tromboembólicos, también puede ayudar a controlar una hemoptisis leve. Por otra parte, los glucocorticoides suelen agravar la tromboembolización y la fibrosis periarterial al interferir con la eliminación de los vermes muertos, también activan la adhesión de plaquetas y la proliferación de la íntima.

Los antiinflamatorios reducen la acumulación de fluidos en el intersticio y los alvéolos, pero también reducen el flujo sanguíneo arterial, agravando la hipertensión pulmonar y favoreciendo la insuficiencia cardíaca congestiva (Gómez y col., 1999; Miller, 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

La heparina (50 a 70 UI./Kg. subcutáneo cada 8 horas), es eficaz resolviendo la trombocitopenia y la hemoglobinemia en 3 días. La heparinización debe continuarse hasta que el recuento plaquetario sea mayor de 150.000/mm.<sup>3</sup>, durante un mínimo de 7 días y puede continuarse por varias semanas (Rawlings y Calvert, 1997).

La administración de oxígeno en una jaula especial o con sonda nasal (50 a 100 ml./Kg./min.) ayuda a mejorar la hipoxemia y la disnea (Rawlings y Calvert, 1997).

### **5.7.4. Tratamiento contra las microfilarias:**

Antes de instaurar un tratamiento microfilaricida, se deben identificar de qué microfilaria se trata, evaluar porqué hay microfilarias presentes y a continuación seleccionar el microfilaricida más seguro y eficaz (Blagburn, 1994).

---

\* Aspirina® - Bayer.

\* Dispersona® - Eximer; Prednisona- L. Ch.

**5.7.4 1. Productos usados como microfilaricidas:** En la actualidad sólo se utilizan las lactonas macrocíclicas (avermectinas) como fármacos microfilaricidas aunque no están aprobadas por la FDA para este uso. El único producto aprobado es el Yoduro de Ditiazanina que, generalmente, no está disponible (Bowman y Lynn, 1994; Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000). Sin embargo, el American Heartworm Society\* incluye a todas las avermectinas dentro de las recomendaciones para el tratamiento microfilaricida.

El yoduro de ditiazanina se utilizaba en dosis de 4,4 a 11 mg./Kg. vía oral durante 7 días, comenzando a un nivel bajo e incrementando si era necesario. De forma experimental se ha utilizado el levamisol (11 mg./Kg.) vía oral durante 6 a 12 días, pero tiene más complicaciones que las avermectinas (Georgi y Georgi, 1994).

**Ivermectina<sup>♠</sup>:** puede administrarse a dosis preventiva de 6 µg./Kg. inmediatamente después del tratamiento adulticida. El número de microfilarias se reduce paulatinamente hasta llegar prácticamente a cero en unos 6 a 12 meses. La posibilidad de que aparezcan efectos indeseables es mínima. Otra modalidad consiste en administrar 50 µg./Kg. de ivermectina para destruir las microfilarias con mayor rapidez, en este caso la administración se inicia entre 4 y 6 semanas después del tratamiento adulticida (Bowman y Lynn, 1994; Dillon, 2000; Kittleson y Kienle, 2000; Knight, 1994; Miller, 1999), destruyendo todas las microfilarias en el 90% de los casos en un plazo de 15 a 30 días (Georgi y Georgi, 1994; Rawlings y Calvert, 1997).

La ivermectina interrumpe el desarrollo de fases tempranas en la embriogénesis de las microfilarias y las fases más tardías en la circulación. Esto explica por qué el tratamiento único con ivermectina puede suprimir la microfilaremia durante varias semanas, pero es seguido por una reaparición gradual de microfilarias en la sangre si se interrumpe su administración (Blagburn, 1994). Al parecer esto no siempre sucede así, por un efecto de las avermectinas directamente sobre el tracto reproductor de las hembras de *D. immitis* (Kittleson y Kienle, 2000).

La toxicosis por ivermectina ligada a una sobredosis, se caracteriza por un comienzo agudo. La signología leve se presenta a las 10 a 12 horas con sialorrea, vómitos, midriasis, taquipnea, desorientación, debilidad, ataxia y temblores. Los signos graves aparecen 4 a 6 horas post tratamiento con membranas mucosas pálidas, depresión, ataxia, temblores, convulsiones, postración, taquicardia, coma y muerte (Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997).

La ivermectina en su dosis profiláctica mensual, también tiene actividad adulticida sobre infecciones que empezaron 3 a 7 meses antes, eliminando parásitos inmaduros (L<sub>5</sub>) y preadultos, que son los vermes más resistente a la tiacetarsemida, pero no actúa sobre los parásitos adultos maduros. Si se aplica este régimen durante 12 a 16 meses consecutivos, se provoca una muerte muy lenta y prolongada de las dirofilarias, pudiendo demorar más de 2

---

\* Guidelines for the diagnosis prevention and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. En: [www.heartwormsociety.org](http://www.heartwormsociety.org)

♠ Heartgard<sup>®</sup> o Cardomec<sup>®</sup> -Merial; Iverhart<sup>®</sup> -Virbac Animal Health.

años antes de eliminarlas completamente, pero es una alternativa terapéutica con efectos secundarios mínimos para perros con dirofilariosis severa (American Heartworm Society, 2002\*; Dillon, 2000; Knight, 1994; Rawlings, 2002; Song y col., 2002).

**Milbemicina oxima\***: es una avermectina similar a la ivermectina en química y espectro de actividad, es eficaz contra parásitos gastrointestinales (*Ancylostoma sp.* y *Toxocara canis*), contra larvas precardiacas de *D. immitis* y es el microfilaricida más potente en su dosis profiláctica (Blagburn, 1994; Grieve y col., 1991; Knight, 1994). La milbemicina también puede utilizarse inmediatamente después del tratamiento adulticida. El protocolo es más sencillo que con la ivermectina, ya que la dosis preventiva de 500 µg./Kg. es igualmente efectiva para la eliminación de microfilarias. Se ha comprobado que una sola dosis, hace disminuir a cero el número de microfilarias tras 7 a 10 meses de su administración. Esto puede deberse a una combinación del efecto microfilaricida junto con un bloqueo persistente de la embriogénesis en hembras adultas, no obstante, los efectos de ambas avermectinas podrían deberse también a un efecto sobre la capacidad de los machos de producir esperma eficaz (Blagburn, 1994; Bowman y Lynn, 1994; Kittleson y Kienle, 2000). No se han descritos reacciones adversas atribuibles a un efecto tóxico directo de la droga (Miller, 1999).

**5.7.4.2. Efectos adversos por la muerte de microfilarias:** Cuando hay una rápida reducción de microfilarias, en los perros tratados con dosis de 50 µg./Kg. de ivermectina o con dosis profilácticas de milbemicina, se producen efectos sistémicos en el 5 a 8 %. La signología, que puede confundirse con una toxicosis, se manifiesta en colapso circulatorio, mucosas pálidas, letargia, apatía, náuseas y shock. Signos menos severos pueden incluir letargia, anorexia, fiebre, defecación o emesis, salivación, tos, taquipnea, y taquicardia. Muchas de las reacciones ocurren en perros pequeños con gran carga de microfilarias (> 40.000/ml.) entre 3 a 8 horas post administración (Blagburn, 1994; Dillon, 2000; Georgi y Georgi, 1994; Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997).

Se recomienda observar a los perros se durante las seis a ocho horas siguientes a la administración de avermectinas. Cuanto mayor es el número de microfilarias mayor es el riesgo de complicaciones, siendo recomendable, si es posible, observar estos perros durante 24 horas después del tratamiento (Blagburn, 1994; Kittleson y Kienle, 2000).

Para disminuir la posibilidad de reacciones adversas en perros con una carga muy elevada de microfilarias, se ha propuesto la administración de levamisol (2,5 mg./kg. por 3 a 7 días) que, al parecer, destruye las microfilarias con mayor lentitud (Kittleson y Kienle, 2000). La administración de prednisona o prednisolona, 1 mg./Kg. 1 hora antes y 6 horas después del microfilaricida, previene las complicaciones anteriormente mencionadas (Georgi y Georgi, 1994; Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997).

---

\* Guidelines for the diagnosis, prevention and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. En: [www.heartwormsociety.org](http://www.heartwormsociety.org)

\* Interceptor® -Novartis Animal Health.

**5.7.4.3. Evaluación post microfilaricida:** Dos o tres semanas después del tratamiento microfilaricida, se repite la búsqueda de microfilarias circulantes, si no se detecta ninguna, se puede iniciar el tratamiento profiláctico. Si aún quedan microfilarias, se administra una nueva dosis de avermectina. Si después de 3 dosis (milbemicina o dosis alta de ivermectina), aún hay microfilarias, debe considerarse la posibilidad de que queden parásitos adultos, para comprobarlo se realiza una prueba de antígeno entre 4 y 5 meses después del tratamiento adulticida. Cuando hay muy pocas microfilarias, puede establecerse una pauta de administración mensual de ivermectina a dosis preventivas y volver a evaluar al animal entre 3 a 5 meses después (Kittleson y Kienle, 2000; Rawlings y Calvert, 1997).

#### **5.7.5. Extracción quirúrgica de los parásitos:**

Esta técnica está indicada en pacientes con síndrome de la vena cava, en aquellos que se ha observado un gran número de parásitos en la arteria pulmonar mediante una ecocardiografía y en los que es posible acceder a los vermes en la aurícula derecha y venas cavas (Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999).

El procedimiento se realiza con el animal en decúbito lateral, con anestesia general o sedado más anestesia local. Se aísla la vena yugular derecha distalmente en el surco yugular cervical caudal, colocando una ligadura en el lado craneal de la vena hasta realizar su incisión. Se pueden utilizar como herramienta de extracción una pinza recta de cocodrilo de 20 a 40 cm. de diámetro fino, un dispositivo endoscópico de retirada con cesta, fórceps "Alligator" flexible o "String-type" cepillo pelo de caballo, o un catéter uretral para cálculos. Se introduce el artefacto lentamente guiándose mediante fluoroscopia, para facilitar el paso por la entrada del tórax se extiende el cuello y a la altura de la base del corazón se dirige el instrumento en orientación medial. Una vez introducidas, se extraen los vermes repitiendo el proceso hasta hacer 5 o 6 intentos fallidos. Es de suma importancia en la operación el evitar la fragmentación de vermes. Tras la extracción se liga la vena yugular distalmente y se efectúan las suturas cutáneas y subcutáneas de rutina (Atkins, 1994; Borgarelli y col., 1997; Dillon, 2000).

La eliminación de parásitos tiene una efectividad de entre el 80 y el 100%, las lesiones en las estructuras cardiovasculares son mínimas (Kittleson y Kienle, 2000). La recuperación de la función cardiaca es inmediata y continúa progresivamente durante las siguientes 24 horas. La cirugía puede llevar a la resolución de la anemia lo que no es previsible hasta 2 o 4 semanas, hay mejoramiento de la función renal y hepática, y cese del CID. Si se presenta hipotermia o ascitis supone un mal pronóstico, los animales que mueren es generalmente por severo tromboembolismo pulmonar y/o dirofilarias enrolladas en las cuerdas tendíneas del corazón que no se pueden extraer (Atkins, 1994; Gómez y col., 1999; Kitagawa y col., 1998).

La remoción quirúrgica, en algunos casos debe acompañarse de digitalización, diálisis peritoneal, corticoesteroides y furosemida (Bistner y Ford, 1995). Además se administra una terapia de fluidos; las transfusiones sanguíneas no están indicadas, porque los factores de coagulación transfundidos empeorarían el CID (Atkins, 1994).

## 5.8. PROFILAXIS

Todos los perros susceptibles de regiones endémicas deben considerarse en riesgo y deben ponerse en programas de vigilancia y profilaxis. En perros adultos, la prevención de la dirofilariosis se realiza básicamente con quimioprofilaxis, mediante dietilcarbamacina o con avermectinas. En cachorros, puede iniciarse cualquiera de estas medicaciones entre los 6 y los 8 meses de edad y en áreas endémicas se comienza al mismo tiempo que reciben su inmunización (Dzimianski, 1994; Rawlings y Calvert, 1997).

En regiones no endémicas, no es recomendable la administración de profilácticos hasta que se establezca la enfermedad, deben realizarse controles frecuentes para determinar si se está o no instaurando en la zona. Cualquier perro que pase de una zona no endémica a una endémica debe recibir tratamiento preventivo (Kittleson y Kienle, 2000). En los trópicos, el potencial de transmisión se extiende durante todo el año, pero en la mayoría de las regiones templadas se restringe a ciertas épocas del año. No obstante, muchos propietarios prefieren seguir con la administración mensual, ya que les resulta más fácil que interrumpirla y volverla a retomar cada vez (Bowman y Lynn, 1999; Dzimianski, 1994; Kittleson y Kienle, 2000).

La administración apropiada durante la estación de transmisión previene constantemente la infección con *D. immitis* (Song y col., 2002). Las dirofilarias no se multiplican *in situ*, por lo tanto, si la infección se previene, el número de parásitos permanecerá inalterado hasta una próxima infección natural; el uso seguro de drogas quimioprofilácticas no se ve afectado por la presencia de adultos (Knight, 1994).

### 5.8.1. Quimioprofilaxis:

**5.8.1.1. Citrato de Dietilcarbamacina\*** (DEC): Se trata de un compuesto derivado de la piperazina que se ha utilizado como preventivo contra *D. immitis* desde principios de los años 60. La dietilcarbamacina combinada con oxibendazol<sup>♦</sup>, controla además infecciones con *Ancylostoma spp.*, *Toxocara canis*, *Trichuris vulpis* y probablemente *Uncinaria stenocephala* y *Toxascaris leonina* (Bowman y Lynn, 1999; Kittleson y Kienle, 2000). DEC se administra a dosis mínima de 5,5 a 6,6 mg./Kg./diariamente vía oral, lo que consigue prevenir la maduración de larvas de dirofilaria en el perro. La administración debe iniciarse al menos dos semanas antes de que la temperatura media ambiental llegue a los 14 o 15° C. y continuarse durante 2 meses después de que haya caído de nuevo por debajo de ese nivel (Miller, 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

La omisión de 2 a 3 días es suficiente para que el perro quede susceptible a la infección (Barriga, 2002), en tal caso, deben administrarse avermectinas para destruir las larvas L<sub>4</sub> que se pueden haber desarrollado. Dado que la dedicación del propietario es un problema potencial

---

\* Filaribits<sup>®</sup>-Pfizer Animal Health; Nemacide<sup>®</sup>-Fermenta.

♦ Filaribits Plus<sup>®</sup>-Pfizer Animal Health.



en un fármaco que se administra diariamente, los perros de todas formas deben ser evaluados cada 6 a 12 meses (Kittleson y Kienle, 2000; Rawlings y Calvert, 1997). DEC es seguro en perros sanos aunque algunos individuos aislados pueden presentar vómitos o diarrea; en perros a los que se les vaya a administrar, debe evaluarse la presencia de microfilarias antes de instaurar el tratamiento y no debe administrarse el fármaco a ningún animal con microfilarias. En caso de infecciones ocultas se puede administrarse inmediatamente (Bowman y Lynn, 1999; Miller, 1999).

Los perros que tienen menos de 50 microfilarias/ml., rara vez sufren reacciones adversas, pero en perros con microfilarémias más altas, entre un 15 a 86% desarrollan hipersensibilidad sistémica de tipo I (shock anafiláctico), generalmente en un plazo de 20 minutos a hora tras su administración. Cursa inicialmente con letargia y falta de respuesta a los estímulos seguidos de vómitos y diarrea. En la fase siguiente, se detectan signos cardiovasculares de bradicardia, tonos cardiacos suaves y pulso femoral débil. La mayoría de los perros se recuperan en 6 a 24 horas, pero la reacción puede acabar en un shock hipovolémico; con mucosas pálidas y frías, tiempo de relleno capilar prolongado, reducción del pulso arterial, taquicardia y taquipnea. Los perros salivan, se echan, muestran hepatomegalia y mueren. En todos los casos se observa hemoconcentración, leucocitosis, trombocitopenia y aumento de las enzimas hepáticas (Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997).

Los perros que experimentan estos efectos colaterales deben tratarse con fluidos endovenosos y dosis altas de corticoesteroides. Los animales que superan el cuadro suelen mejorar entre 3 y 5 horas después de iniciar el tratamiento (Kittleson y Kienle, 2000).

**5.8.1.2. Lactonas macrocíclicas:** La ventaja de estos productos sobre DEC, es que los perros no necesitan estar libres de microfilarias para poder administrar la dosis profiláctica, además, interfieren en el desarrollo de las infecciones de 2 hasta 3 meses de antigüedad, no permitiendo que lleguen a ser adultos, lo que otorga una protección “retroactiva”. La administración de una lactona macrocíclica en un animal con bajo número de microfilarias circulantes, no produce efectos indeseables, por otra parte, la administración de avermectinas en dosis profilácticas en perros infectados, provoca que la mayoría se vuelvan ocultas dentro de 6 a 9 meses, siendo la fuente más común de infecciones ocultas iatrogénicas (Bowman y Lynn, 1999; McCall y col., 1996; Miller, 1999; Rawlings y Calvert, 1997). Los productos más usados son: ivermectina, milbemicina oxima, moxidectina y selamectina. Estos fármacos, administrados mensualmente a la dosis mínima recomendada, poseen actividad antihelmíntica contra las larvas L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, microfilarias y en algunos casos dirofilarias preadultas (McCall y col., 1996).

**Ivermectina**<sup>1</sup>: se comercializa en forma de tabletas que se administran una vez al mes por conveniencia y para facilitar las cosas al propietario (Dzimianski, 1994; Kittleson y

---

<sup>1</sup> Heartgard<sup>®</sup> o Cardomec<sup>®</sup>-Merial; Iverhart<sup>®</sup>-Virbac Animal Health.

Kienle, 2000). La ivermectina combinada con pamoato de pyrantel<sup>2</sup>, controla además infecciones intestinales con *Ancylostoma spp.*, *Uncinaria stenocephala*, *Toxocara canis* y *Toxascaris leonina* (Bowman y Lynn, 1999; Kittleson y Kienle, 2000).

Las tabletas de ivermectina se administran en una dosificación mínima de 6 a 12 µg./Kg. una vez al mes, se comienza a partir de la primera exposición a los mosquitos y se termina un mes después de la última exposición. La administración profiláctica regular de ivermectina en perros, es segura en todas las razas y 100% eficaz (Bowman y Lynn, 1999; McCall y col., 1996; Yoon y col., 2002). La ivermectina es de mayor potencia que la milbemicina contra inmaduros y adultos jóvenes de *D. immitis*, incluso si se administra cada dos meses, no obstante, la eficacia de las avermectinas es mayor en la prevención de la dirofilariosis cuando se administran cada 30 o 45 días. En la mayoría de los casos, no es necesario hacer reevaluaciones anuales (Kittleson y Kienle, 2000; McCall y col., 1996; Miller, 1999).

**Milbemicina**<sup>3</sup>: en su sal oxímica es eficaz en la destrucción de larvas L<sub>3</sub> y L<sub>4</sub> de *D. immitis* pero no lo es tanto como la ivermectina en la destrucción de adultos inmaduros. También previene la infección por helmintos como *Ancylostoma spp.*, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina* y *Trichuris vulpis*. La milbemicina oxima se ha combinado con el lufenuron<sup>4</sup>, que además, controla el desarrollo de huevos de pulga (Bowman y Lynn, 1999; Kitagawa y col., 1993; Kittleson y Kienle, 2000; Miller, 1999). La asociación de milbemicina oxima y praziquantel<sup>5</sup>, es eficaz contra los parásitos intestinales más frecuentes en perros: *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Trichuris vulpis*, *Dipylidium caninum*, *Echinococcus spp.*, *Taenia spp.*, *Mesocestoides spp.* (Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid, 2003\*).

La dosis preventiva de milbemicina oxima es de 500 a 999 µg./Kg. en perros una vez al mes, su administración puede iniciarse en cualquier momento después del tratamiento adulticida. Se recomienda que los perros con microfilaremia reciban tratamiento adulticida y microfilaricida antes de iniciar la quimioprofilaxis con milbemicina, ya que por su alta eficacia en la destrucción de microfilarias, los efectos adversos son más habituales (Bowman y Lynn, 1999; Kittleson y Kienle, 2000; McCall y col., 1996; Miller, 1999).

**Selamectina**<sup>6</sup>: es aceptada por la FDA como preventivo de la dirofilariosis en perros a dosis de 6 mg./Kg. de aplicación tópica, una vez al mes, se puede comenzar en cachorros desde las 6 semanas de edad. Para la prevención de dirofilariosis se comienza su administración mensual, un mes antes de la exposición temprana del animal a los mosquitos y

<sup>2</sup> Heartgard-30 Plus<sup>®</sup> o Cardomec Plus<sup>®</sup>-Merial; Iverhart Plus<sup>®</sup>-Virbac Animal Health.

<sup>3</sup> Interceptor<sup>®</sup> - Novartis Animal Health.

<sup>4</sup> Sentinel<sup>®</sup> -Novartis Animal Health.

<sup>5</sup> Milbemax<sup>®</sup> -Novartis Animal Health.

<sup>6</sup> Revolution<sup>®</sup> - Pfizer.

\* En: <http://www.colvema.org/novedades/Noticias/2003090101.htm>

la dosis final se administra un mes después de la última exposición a los mosquitos. Es eficaz también en la prevención de otros parásitos internos en el perro como son *T. canis*, *T. leonina* y contra parásitos externos como *Ctenocephalides spp.*, *Otodectes cynotis*, *Rhipicephalus sanguineus* y *Sarcoptes scabiei* (Pfizer, 2003<sup>◇</sup>).

**Moxidectina**<sup>7</sup>, es una avermectina capaz de proteger al perro de una infección por *D. immitis* tras una sola administración cada 6 meses. Es un medicamento introducido al mercado recientemente, por lo que aún se discute su seguridad aunque se ha comprobado su eficacia. Se trata de una formulación de liberación lenta que se inyecta subcutáneamente, las microesferas oleosas impregnadas con moxidectina proporcionan una protección continua durante más de seis meses. Se debe administrar un mes antes de la primera exposición a los mosquitos contagiosos, pero en más del 80% sigue siendo eficaz después de cuatro meses post infección. La eliminación de microfilarias es generalmente completa en el plazo de un mes después de la inyección (American Heartworm Society, 2002\*)

### **5.8.2. Vigilancia y control de la dirofilariosis:**

Para verificar que un programa de quimioprofilaxis se haya comenzado con éxito, se aconseja reexaminar siete meses después del final de la primera estación de transmisión, esto asegura que una infección prepatente no preceda la iniciación de la quimioprofilaxis (American Heartworm Society, 2002\*). En general, la reevaluación de las infecciones por dirofilaria, mediante pruebas de antígeno fundamentalmente, se lleva a cabo rutinariamente cada año. No obstante, si un propietario administra un preventivo rigurosamente, la probabilidad de que el animal se reinfecte es despreciable. En este caso, la reevaluación anual podría no ser necesaria, incluso si la profilaxis con avermectinas se hace cada dos meses, las posibilidades de reinfección son escasas (Kittleson y Kienle, 2000; Rawlings y Calvert, 1997).

El control de la transmisión en el ámbito de vector es casi imposible, la única medida eficaz de control ha sido administrar drogas quimioprofilácticas a los hospedadores definitivos. La dirofilariosis sigue siendo endémica en los lugares donde se ha podido controlar la malaria, debido al número de mosquitos capaces de transmitir la dirofilariosis. (Barriga, 2002; Bowman y Lynn, 1999). La prevención del establecimiento de la dirofilariosis en una región no endémica es prácticamente imposible, ya que las poblaciones de perros salvajes se infectan de forma simultánea o antes que los perros domésticos cuando la dirofilaria invade una zona. Del mismo modo, es imposible erradicar la dirofilariosis de una región debido a la escasa colaboración de algunos propietarios, a los perros salvajes y a la población residente de coyotes y zorros infectados (Kittleson y Kienle, 2000).

---

<sup>◇</sup> Folleto informativo Laboratorio Pfizer. 2003.

<sup>7</sup> ProHeart 6<sup>®</sup> - Fort Dodge Animal Health.

\* Guidelines for the diagnosis, prevention and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. En: [www.heartwormsociety.org](http://www.heartwormsociety.org)

## 6. DISCUSIÓN

El ciclo biológico de *Dirofilaria immitis* depende de condiciones medioambientales favorables para la existencia de vectores competentes, una población susceptible de hospedadores definitivos y la presencia de animales microfilarémicos (Labarthe y col., 1998).

La estación de transmisión, se define como el período en el cual la temperatura ambiente promedio, permite el desarrollo de las larvas del parásito dentro del mosquito (Barriga, 2002). La temperatura media diaria debe sobrepasar los 14° C. durante 2 semanas aproximadamente, para que alcancen a madurar las larvas dentro del mosquito y éste lo pueda transmitir a un hospedador susceptible como larva infectante (L<sub>3</sub>). Cuando la temperatura ambiental media es inferior a 14° C., las microfilarias de la *D. immitis* no maduran, pero pueden sobrevivir en el mosquito hibernante y completar su desarrollo cuando se supera este umbral (Atkins, 1994; Barriga, 2002; Georgi y Georgi, 1994; Kittleson y Kienle, 2000; Wu y col., 1995). Por otra parte, según Gómez y col. (1999), los culícidos requieren un medio húmedo para el desarrollo de sus larvas y temperaturas medias superiores a 14° C. para completar su propio ciclo biológico.

En los climas áridos del norte de Chile (I, II y III Región), se dan las condiciones de temperatura, pero no las de humedad. Sin embargo, las aguas estancadas en esas regiones semiáridas pueden permitir el desarrollo de las larvas de los mosquitos. En el norte chico (III, IV y V Región), la Región Metropolitana y la zona central (VI y VII Región) se dan las condiciones de temperatura y humedad durante gran parte del año o durante los meses de verano, lo que posibilitaría la sobrevivencia de vectores y el desarrollo del parásito.

Según Dzimianski (1994), para poder determinar la posibilidad de transmisión de *D. immitis*, además de considerarse los factores relacionados al requisito de calor, deben tomarse en cuenta otros factores. Primero, debe existir por lo menos una especie de mosquito vector adecuado con una marcada preferencia por alimentarse del hospedador definitivo apropiado; segundo, si el mosquito adecuado está presente, debe vivir el tiempo suficiente para que las larvas de *D. immitis* se desarrollen a infectantes y luego poder transmitir las.

A pesar de la poca información existente sobre los culícidos presentes en Chile, se pudo encontrar que, al menos uno de los mosquitos indicados por Ludlam y col. (1970) como posibles vectores de *D. immitis* se encuentra descrito en el Catálogo de Dípteros de Chile de Stuardo (1946). El mosquito es *Aedes aegypti*. Hay que considerar que el catálogo anteriormente mencionado, es un trabajo realizado hace 57 años y por lo tanto, hay una alta probabilidad de que se hayan introducido nuevos mosquitos al país, de cualquiera de las setenta especies indicadas por Gómez y col. (1999) como receptivas al parásito. Pero además, es necesario señalar que la dirofilariosis ha tenido la capacidad de adaptarse a nuevos huéspedes intermediarios y a diversos climas (Muro y col., 1999), lo que le ha permitido extenderse a regiones que antes eran impensadas.

Otro factor a considerar en la transmisión, es que los mosquitos vectores deben tener anticoagulinas intestinales (Kittleson y Kienle, 2000), que posibiliten la entrada de las microfilarias ingeridas hacia los túbulos de Malpighi, para que las larvas puedan continuar su desarrollo. De los mosquitos descritos en Chile, no se sabe cuales poseen dichas anticoagulinas, se desconocen sus hábitos alimenticios y no se indica su longevidad. No sería necesario saber cual es la distribución geográfica de los posibles vectores, ya que si están las temperaturas adecuadas para el desarrollo del mosquito, también lo están para el desarrollo de la larva de *D. immitis*.

Los posibles huéspedes definitivos para *D. immitis* presentes en Chile son el perro doméstico, el gato doméstico, el zorro y últimamente el ferret. Dentro de éstos, el perro es de mayor importancia debido a la gran población existente y a su mayor susceptibilidad a contraer la parasitosis. Con un período prepatente de seis meses (Atkins, 1994; Dillon, 2000), es posible introducir perros clínicamente sanos al país que, al iniciarse la microfilaremia después de un tiempo, pueden diseminar el parásito. De esa forma se ha “importado” la parasitosis a otras localidades libres del mundo (Rubio, 2000<sup>#</sup>). De hecho, en Chile se han diagnosticado casos de dirofilariosis en perros foráneos (Fredes, 2003<sup>\*</sup>).

En caso de presentarse la dirofilariosis en Chile, va a ser difícil de diagnosticar. Por un lado, los signos clínicos de la dirofilariosis son inespecíficos y confundibles con otras patologías cardiorrespiratorias, además que la dirofilariosis no se incluye dentro de los diagnósticos diferenciales rutinarios. Por otro lado, un mosquito transmite alrededor de 3 microfilarias y un perro debe albergar sobre 50 parásitos para demostrar signología de moderada a severa (Bowman y Lynn, 1999; Kittleson y Kienle, 2000), por lo que requiere ser picado por varios mosquitos infectados. Los signos clínicos de los perros parasitados tardan mucho en presentarse y, la gravedad de los síntomas se relaciona con la cantidad de vermes que residen en el sistema cardiopulmonar, por lo que la enfermedad no se hará evidente hasta que ya el parásito haya colonizado varios animales y se haya establecido un reservorio constante, excepto en los casos de reacciones alérgicas a las microfilarias o al parásito adulto.

Para el diagnóstico en clínica, es primordial el realizar una buena anamnesis, sobre todo en lo que se refiere a la procedencia del animal. Los principales signos que deben hacer sospechar al Médico Veterinario son: tos seca, disnea o taquipnea con intolerancia al ejercicio, hemoptisis o epistaxis, ruidos pulmonares, alteración en los sonidos cardiacos y signos de insuficiencia cardíaca derecha. Se podría llegar a un diagnóstico casual en necropsias, ecografías o radiografías. El síndrome de la vena cava es un caso especial, ya que por la acumulación de síntomas concomitantes casi patognomónicos, representa una afección característica, pero para que se presente debe existir una gran cantidad de mosquitos infectados.

---

<sup>#</sup> RUBIO, V. A. 2000. Dirofilariosis felinas de importancia.

En: <http://www.aamefe.org.ar/dirofilariasis.html>

<sup>\*</sup> Dr. F. Fredes M. (2003). Comunicación personal. Instituto de parasitología. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile.

Para el diagnóstico etiológico, en Chile no existen los test serológicos comerciales, pero en el caso de necesitarlos se podrían importar de los países vecinos. La detección de microfilarias es más factible de realizar, mediante frotis sanguíneos directos, prueba de Woo o mediante la técnica de Knott modificada, teniendo en cuenta que en Chile se deben diferenciar las microfilarias de *D. immitis* con las de *Dipetalonema reconditum*. También es posible realizar radiografías torácicas y ecocardiografía en los animales sospechosos, apoyado de la sintomatología clínica y de los exámenes clínico patológicos.

Para el tratamiento de dirofilarias adultas, en Chile no se encuentran ninguno de los productos organoarsenicales adulticidas aceptados por la FDA (tiacetarsemida y melarsomina). De estos fármacos, la melarsomina es la más recomendada, debido a que raramente provoca efectos adversos, es más eficaz y el protocolo de tratamiento se puede adaptar según la carga parasitaria que tenga el paciente. En el caso de animales recientemente infectados (no más de 7 meses), se puede utilizar ivermectina en su dosis profiláctica mensual durante 12 a 16 meses. En el país, no están los fármacos que contienen ivermectina formulados para tratar la dirofilariosis (Heartgard<sup>®</sup>, Cardomec<sup>®</sup> o Iverhart<sup>®</sup>), pero existen muchas formulaciones\*, principalmente de uso en clínica mayor, que según Kittleson y Kienle (2000) pueden utilizarse diluidas en el perro.

Para el control de la dirofilariosis, la quimioprofilaxis en los huéspedes definitivos es la alternativa más consistente, ya que el control de mosquitos es difícil de realizar. Pero, por otra parte, en los lugares donde se ha establecido la enfermedad, siempre hay poblaciones de animales salvajes que actúan de reservorio. En el caso de Chile, aunque todos los propietarios de perros y gatos mantuviesen efectivamente en profilaxis a sus animales (cosa que no se recomienda mientras no se establezca la enfermedad), la cantidad de perros y gatos callejeros capaces de albergar las dirofilarias y actuar como reservorio, hace imposible prevenir el establecimiento de la *D. immitis* en las zonas potencialmente en riesgo (aquellas que cumplen con los factores anteriormente mencionados). Del mismo modo, será muy difícil erradicar la enfermedad una vez que se establezca.

De los quimioprofilácticos citados, cualquier lactona macrocíclica de administración mensual o la moxidectina es igualmente efectiva cuando está bien aplicada, pero esta última, da la facilidad de una aplicación cada seis meses. La dietilcarbamacina, es menos recomendable que las otras, por que al ser de aplicación diaria requiere de mayor compromiso por parte del propietario, además tiene más efectos adversos que las avermectinas. Dentro de los quimioprofilácticos disponibles en el país está la selamectina<sup>♦</sup> de aplicación mensual, quien además controla otros parásitos internos y externos; este medicamento también es una alternativa que se puede utilizar como microfilaricida, además de la ivermectina. Sería recomendable que el SAG o el Servicio de Salud, formularan un reglamento que impida la introducción de perros al país sin certificado de ausencia de dirofilariosis.

---

\* Baymec<sup>®</sup>-Bayer; Bovalone E<sup>®</sup>-Recalcine; Crack<sup>®</sup>-Laboratorio Chile; Ivomec<sup>®</sup>-Merial; Ivervet<sup>®</sup>-Chemie; Mervex<sup>®</sup>-Veterquimica; Ivermectina-Macrosules, Drag Farma, Agroland, Animal Service Latina, Centrovvet, Quimica Holanda.

♦ Revolution<sup>®</sup>- Pfizer.

La revisión bibliográfica realizada, afirmó la idea que inicialmente impulsó a efectuar este trabajo, sobre la posibilidad de que la *Dirofilaria immitis* se establezca en los perros de algunas regiones de Chile. Queda claro que las condiciones climáticas presentes en algunas regiones de Chile, son las requeridas tanto para el desarrollo de vectores como para las larvas de *D. immitis*. Respecto a los vectores específicos, faltan estudios sobre los mosquitos presentes actualmente, sus características biológicas y hábitos alimenticios; pero al menos un culicido descrito permite el desarrollo larval del parásito.

Para concretar la hipótesis planteada, se requeriría de estudios experimentales que comprueben que el ciclo biológico de esta parasitosis pueda desarrollarse en los animales, los vectores y el clima presente, pero en teoría, Chile es un país potencialmente en riesgo de infección.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- ADCOCK, J. L. 1961. Pulmonary arterial lesions in canine dirofilariosis. *Am. J. Vet. Res.* 22: 655-662.
- ATKINS, C. E., B. W. KEENE, S. M. McGUIRK. 1988. Pathophysiologic mechanism of cardiac dysfunction in experimentally induced heartworm caval syndrome in dogs: An echocardiographic study. *Am. J. Vet. Res.* 49: 403-410.
- ATKINS, C. E. 1994. Síndrome de dirofilariosis de la cava. En: KIRK, R. W., J. D. BONAGURA. 1994. *Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales*. 11ª ed., Interamericana McGraw-Hill, Madrid. España.
- ATKINS, C. E., T. C. DeFRANCESCO, M. W. MILLER, K. M. MEURS, B. KEENE. 1998. Prevalence of heartworm infection in cats with signs of cardiorespiratory abnormalities. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 212: 517- 520.
- BARRIGA, O. O. 2002. *Las enfermedades parasitarias de los animales domésticos en la América Latina*. Editorial Germinal, Santiago. Chile.
- BIDGOOD, A., G. H. COLLINS. 1996. The prevalence of *Dirofilaria immitis* in dogs in Sydney. *Aust. Vet. J.* 73: 103-104.
- BISTNER, S. I., R. B. FORD. 1995. *Kirk and Bistner`s Handbook of veterinary procedures and emergency treatment*. 6<sup>th</sup> ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia. USA.
- BIZZETI, M., M. CORAZZA, G. CHIEFA, S. BERNARDINI. 1996. Modificazioni di alcuni parametri di laboratorio in corso di terapia arsenicale in cani affetti da *Dirofilaria immitis*. *Ann. Fac. Med. Vet. Pisa.* 49: 281-289.
- BLAGBURN, B. L. 1994. Microfilaricidal therapy: Review and update. *Vet. Med.* 89: 630-638.
- BOCH, J., R. SUPPERER. 1982. *Parasitología en Medicina Veterinaria*. Editorial Hemisferio Sur, Buenos Aires. Argentina.
- BORCHERT, A. 1964. *Parasitología Veterinaria*. Editorial Acribia, Zaragoza. España.
- BORGARELLI, M., L. VENCO, P. M. PIGA, F. BONINO, W. G. RYAN. 1997. Surgical removal of heartworms from right atrium of a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211: 68-69.



- BOWMAN, D. D., R. C. LYNN. 1999. Georgis' Parasitology for Veterinarians. 7<sup>th</sup> ed., W.B.Saunders, Philadelphia. USA.
- BRADLEY, T. J., D. M. SAUERMAN, J. K. NAYAR. 1984. Early cellular response in the Malpighian tubules of the mosquito *Aedes taeniorhynchus* to infection with *Dirofilaria immitis*. *J. Parasitol.* 70: 82-88.
- BRADLEY, T. J., J. K. NAYAR. 1985. Intracellular melanization of the larvae of *Dirofilaria immitis* in the Malpighian tubules of the mosquito, *Aedes sollicitans*. *J. Invert. Pathol.* 45: 339-345.
- BUSCH, D. S., J. M. NOXON. 1992. Pneumothorax in a dog infected with *Dirofilaria immitis*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201: 1893.
- CANCRINI, G., E. ALLENDE, G. FAVIA, F. BORNAY, F. ANTON, F. SIMON. 2000. Canine dirofilariosis in two cities of southeastern Spain. *Vet. Parasitol.* 92: 81-86.
- CHEN, C. C., C. S. CHEN. 1995. *Brugia pahangi*: effects of melanization on the uptake of nutrients by microfilariae in vitro. *Exp. Parasitol.* 81: 72-78.
- CHRISTENSEN, B. M., D. R. SUTHERLAND. 1984. Defense reaction of mosquito to filarial worm: comparative studies on the response of three different mosquitoes to inoculated *Brugia pahangi* and *Dirofilaria immitis* microfilariae. *J. Invert. Pathol.* 44: 267-274.
- COURTNEY, C. H., Q. Y. ZENG, B. R. MACKINNON. 1993. Comparison of two antigen test and the modified Knott's test for detection of canine heartworm at different worm burdens. *Canine Pract.* 18: 5-7.
- COURTNEY, C. H., Q. Y. ZENG. 2001. Comparison of heartworm antigen test kit performance in dogs having low heartworm burdens. *Vet. Parasitol.* 95: 317-322.
- DILLON, R. 2000. Dirofilariosis in dogs and cats. En: ETTINGER, S. J., E. C. FELDMAN. 2000. Textbook of veterinary internal medicine. Disease of the dog and cat. 5<sup>th</sup> ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia. USA.
- DONAHOE, J. M. R. 1975. Experimental infection of cats with *Dirofilaria immitis*. *J. Parasitol.* 61: 599-605.
- DZIMIANSKI, M. T. 1994. Developing a heartworm prevention program. *Vet. Med.* 89: 545-550.
- FERRER, J. M., C. M. ARRAGA, M. ALVARADO, J. E. SANDOVAL. 2002. Diagnóstico de dirofilariosis canina: un estudio comparativo usando las pruebas de ELISA y de Woo. *Rev. Cient. Univ. Zulia. Fac. Cienc. Vet.* 11: 351-357.

- FORRESTER, D. J., R. F. JACKSON, I. F. MILLER, B.T. CLIFFORD. 1973. Heartworms in captive California sea lions. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 163: 568-570.
- FRANK, G. R., R. R. MONDESIRE, K. S. BRANDT, N. WISNEWSKI. 1998. Antibody to the *Dirofilaria immitis* aspartyl protease inhibitor homologue is a diagnostic marker for feline heartworm infections. *J. Parasitol.* 84: 1231-1236.
- GEORGI, J. R., M. E. GEORGI. 1994. Parasitología en clínica canina. McGraw-Hill Interamericana, Atlampa. México.
- GLAUS, T. M., G. J. JACOBS, C. A. RAWLINGS, E. D. WATSON, C. A. CALVERT. 1995. Surgical removal of heartworms from a cat with caval syndrome. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206: 663-666.
- GOGGIN, J. M., D. S. BILLER, C. M. ROST, B. M. DEBEY, C. L. LUDLOW. 1997. Ultrasonographic identification of *Dirofilaria immitis* in the aorta and liver of a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210: 1635-1637.
- GOMEZ, M., F. A. ROJO, J. GUERRERO. 1999. Filariatosis. En: CORDERO, M., F. A. ROJO, M. C. SÁNCHEZ, S. HERNANDEZ, I. NAVARRETE, P. DIEZ, H. QUIROZ, M. CARVALHO. 1999. Parasitología Veterinaria. McGraw-Hill Interamericana, Madrid. España.
- GRIEVE, R. B., G. R. FRANK, V. A. STEWART, J. C. PARSONS, D. L. BELASCO, D. I. HEPLER. 1991. Chemoprophylactic effects of milbemycin oxime against larvae of *Dirofilaria immitis* during prepatent development. *Am. J. Vet. Res.* 52: 2040-2042.
- HAWE, R. S. 1979. The Diagnosis and Treatment of Occult Dirofilariasis in a Cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 15: 577-582.
- HAYASAKI, M. 1996. Re-Migration of Fifth-Stage Juvenile *Dirofilaria immitis* into Pulmonary Arteries after Subcutaneous Transplantation in Dogs, Cats and Rabbits. *J. Parasitol.* 82: 835-837.
- HENDRIX, C. M., W. J. BEMRICK, J. C. SCHLOTTHAUER. 1980. Natural transmission of *Dirofilaria immitis* by *Aedes vexans*. *Am. J. Vet. Res.* 41: 1253-1255.
- HOOVER, J. P., J. C. FOX, P. L. CLAYPOOL, A. GREGORY, S. CAMPBELL, B. MULLINS. 1996 a. Comparison of visual interpretation and optical density measurements of two antigens test for heartworm infections in dogs. *Canine Pract.* 21: 12-20.
- HOOVER, J. P., A. CAMPBELL, J. C. FOX, P. L. CLAYPOOL, S. B. MULLINS. 1996 b. Comparison of eight diagnostic blood test for heartworm infection in dogs. *Canine Pract.* 21: 11-19.

- KAISER, L., J. F. WILLIAMS. 1998. *Dirofilaria immitis*: Heartworm Infection Converts Histamine Induced Constriction to Endothelium-Dependent Relaxation in Canine Pulmonary Artery. *Exp. Parasitol.* 88: 146-153.
- KITAGAWA, H., Y. SASAKI, J. KUMASAKA, C. MIKAMI, K. KITHO, K. KUSANO. 1993. Clinical and laboratory changes after administration of milbemycine oxime in heartworm-free and heartworm-infected dogs. *Am. J. Vet. Res.* 54: 520-526.
- KITAGAWA, H., K. KITHO, Y. OHBA, Y. KAWAHARA, T. IWASAKI, Y. SASAKI 1998. Comparison of laboratory test results before and after surgical removal of heart-worms in dogs with vena caval syndrome. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213: 1134-1136.
- KITTLESON, M. D., R. D. KIENLE. 2000. Medicina cardiovascular de pequeños animales. 2ª ed., Multimédica, Barcelona. España.
- KNIGHT, D. 1994. Should every heartworm-infected dog be treated with an adulticide? *Vet. Med.* 89: 620-628.
- KOTANI, T., K. G. POWERS. 1982. Developmental stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 43: 2199-2206.
- KUME, S., S. ITAGAKI. 1995. On the life-cycle of *Dirofilaria immitis* in the dogs as the final host. *Br. Vet. J.* 111: 16-24.
- LABARTHE, N., M. L. SERRÃO, Y. M. FONTENELE, S. J. OLIVEIRA, R. LOURENÇO. 1998. Mosquito Frequency and Feeding Habits in an Enzootic Canine Dirofilariasis Area in Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 93: 145-154.
- LAI, C. H., K. C. TUNG, H. K. OOI, J. S. WANG. 2000. Competence of *Aedes albopictus* and *Culex quinquefasciatus* as a vector of *Dirofilaria immitis* after blood meal with different microfilarial density. *Vet. Parasitol.* 90: 231-237.
- LEVINE, N. D. 1978. Tratado de Parasitología Veterinaria. Editorial Acribia, Zaragoza. España.
- LOSONSKY, J. M., D. E. THRALL, R. E. LEWIS. 1983. Thoracic radiographic abnormalities in 200 dogs with spontaneous heartworm infestation. *Vet. Radiol.* 24: 120-123.
- LUDLAM, K. W., L. A. JACHOWSKI, G. F. OTTO. 1970. Potential vector of *Dirofilaria immitis*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 157: 1354-1359.
- LUEBKE, L., O. L. NELSON. 1998. Feline Heartworm Disease. *Iowa. State. Univ. Vet.* 60: 66-71.

- MALIK, R., D. B. CHURCH, I. G. EADE. 1998. Syncope in a cat. *Aust. Vet. J.* 76: 465, 470-471.
- MATSUKURA, Y., M. WASHIZU, M. KONDO, S. MOTOYOSHI, A. ITOH, S. NAKAJYO, K. SHIMIZU, N. URAKAWA. 1997. Decreased pulmonary arterial endothelium-dependent relaxation in heartworm-infected dogs with pulmonary hypertension. *Am. J. Vet. Res.* 58: 171-174.
- McCALL, J. W., C. A. CALVERT, C. A. RAWLINGS. 1994. Heartworm infection in cats: A life-threatening disease. *Vet. Med.* 89: 639- 647.
- McCALL, J. W., T. L. McTIER, W. G. RYAN, S. J. GROSS, M. D. SOLL. 1996. Evaluation of ivermectin and milbemycin oxime efficacy against *Dirofilaria immitis* infections of three and four months duration in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 57: 1189-1192.
- McTIER, T. L. 1994. A guide to selecting adult heartworm antigen test kits. *Vet. Med.* 89: 528-544.
- MEHLHORN, H., D. DÜWEL, W. RAETHER. 1993. Manual de parasitología Veterinaria. Editorial Grass Iatros, Bogotá. Colombia.
- MILLER, M. W. 1999. Filariosis cardiaca. En: MORGAN, R. V. 1999. Clínica de pequeños animales. 3ª ed. Harcourt Brace, Madrid. España.
- MOLINA, J. M., A. RUIZ, O. FERRER, M. C. MUÑOZ, J. ORÓS, M. MORALES. 1999. Levels of circulating plasma immune complexes after thiacetarsamide treatment in dogs naturally infected with *Dirofilaria immitis*. *Vet. Rec.* 144: 506-507.
- MUPANOMUNDA, M., J. F. WILLIAMS, L. KAISER. 1996. Effect of heartworm infection on fade of norepinephrine-induced constriction in canine pulmonary vein. *Am. J. Vet. Res.* 57: 172-177.
- MUPANOMUNDA, M., J. F. WILLIAMS, C. D. MACKENZIE, L. KAISER. 1997. *Dirofilaria immitis*: heartworm infection alters pulmonary artery endothelial cell behaviour. *J. App. Physiol.* 82: 389-398.
- MURO, A., C. GENCHI, M. CORDERO, F. SIMON. 1999. Human *Dirofilaria immitis* in the European Union. *Parasitol. Today.* 15: 386-389.
- NEWTON, W. L. 1968. Longevity of an experimental infection with *Dirofilaria immitis* in a dog. *J. Parasitol.* 54: 187-188.
- PALMER, C. A., D. D. WITTRICK, B. M. CHRISTENSEN. 1986. Ultrastructure of Malpighian tubules of *Aedes aegypti* infected with *Dirofilaria immitis*. *J. Invert. Pathol.* 48: 310-317.

- POLIZOPOULOU, Z. S., A. F. KOUTINAS, M. N. SARIDOMICHELAKIS, M. N. PATSIKAS, L. S. LEONTIDIS, N. A. ROUBIES, A. K. DESIRIS. 2000. Clinical and laboratory observations in 91 dogs infected with *Dirofilaria immitis* in northern Greece. *Vet. Rec.* 146: 466-469.
- RAWLINGS, C. A. 1980. Cardiopulmonary Function in the Dog with *Dirofilaria immitis* Infection: During Infection and After Treatment. *Am. J. Vet. Res.* 41: 319-325.
- RAWLINGS, C. A., D. L. DAWE, J. W. McCALL, J. C. KEITH, A. K. PRESTWOOD. 1982. Four types of occult *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 180: 1323-1326.
- RAWLINGS, C. A., R. L. TACKETT. 1990. Postadulicide pulmonary hypertension of canine heartworm disease: Successful treatment with oxygen and failure of antihistamines. *Am. J. Vet. Res.* 51: 1565-1569.
- RAWLINGS, C. A., Q. TONELLI, R. E. LEWIS, J. R. DUNCAN. 1993. Semiquantitative test for *Dirofilaria immitis* as a predictor of thromboembolic complications associated with heartworm treatment in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 54: 914-919.
- RAWLINGS, C. A., C. A. CALVERT. 1997. Verminosis cardiaca. En: ETTINGER, S J., E. C. FELDMAN. 1997. Tratado de Medicina Interna Veterinaria. 4<sup>a</sup> ed., Inter-Médica, Buenos Aires. Argentina.
- RAWLINGS, C. A. 2002. Effect of monthly heartworm preventatives on dogs with young heartworm infections. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 38: 311-314.
- ROBINSON, N. E. 1999. Función respiratoria. En: CUNNINGHAM, J. G. 1999. Fisiología veterinaria. 2<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill Interamericana, Atlampa. México.
- ROSA, A., M. RIBICICH, G. T. PÉREZ, A. BETTI, N. BASSO, G. SIGAL, C. VOLPIN, R. HALLU. 2000. Dirofilariosis canina. Tratamiento con melarsomina. *Rev. Med. Vet. Ag.* 81: 368,371-372.
- ROSA, A., M. RIBICICH, A. BETTI, J. C. KISTERMANN, N. CARDILLO, N. BASSO, R. HALLU. 2002. Prevalence of canine dirofilariosis in the City of Buenos Aires and its outskirts (Argentina). *Vet. Parasitol.* 109: 261-264.
- SELBY, L. A., R. M. CORWIN, H. M. HAYES. 1980. Risk Factors Associated with Canine Heartworm Infection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 176: 33-35.
- SNYDER, P. S., J. K. LEVY, M. E. SALUTE, S. P. GORMAN, P. S. KUBILIS, P. W. SMAIL, L. L. GEORGE. 2000. Performance of serologic test used to detect heartworm infection in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216: 693-700.

- SONG, K. H., M. HAYASAKI, C. CHOLIQ, K. W. CHO, H. R. HAN, B. H. JEONG, M. H. JEON, B. K. PARK, D. H. KIM. 2002. Immunological responses of dogs experimentally infected with *Dirofilaria immitis*. *J. Vet. Sci.* 3: 104-109.
- SOUZA, N. F., M. H. LARSSON. 2001. Freqüência de dirofilariose canina (*D. immitis*) em algumas regiões do Estado de São Paulo por meio da detecção de antígenos circulantes. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootc.* 53: 321-325.
- STUARDO, C. 1946. Catálogo de los Dípteros de Chile. Imprenta Universitaria, Stgo. Chile.
- THEIS, J. H., F. STEVENS, G. THEODOROPOULOS, A. C. ZIEDINS. 1999. Studies on the prevalence and distribution of filariasis in dogs from Los Angeles County, California. (1996-1998). *Canine Pract.* 24: 8-16.
- THORNTON, J. G. 1978. Heartworm invasion of the canine eye. *Mod. Vet. Pract.* 59: 272-374.
- TODD, K. S., T. P. HOWLAND. 1983. Transplacental transmission of *Dirofilaria immitis* microfilariae in the dog. *J. Parasitol.* 69: 371.
- TOLBERT, R. H., W. E. JOHNSON. 1982. Potential vectors of *Dirofilaria immitis* in Macon County, Alabama. *Am. J. Vet. Res.* 43: 2054-2056.
- TREES, A., S. SHAW. 1999. Imported diseases in small animals. *In Pract.* 21: 482-491.
- URQUHART, G. M., J. ARMOUR, J. L. DUNCAN, A. M. DUNN, F. W. JENNINGS 2001. Parasitología Veterinaria. Editorial Acribia, Zaragoza. España.
- VALENTINE, A., D. SMEAK, D. ALLEN, J. MAUTERER, A. MINIHAN. 1996. Spontaneous Pneumothorax in Dogs. *Cont. Educ. Pract. Vet.* 18: 53-63.
- WARE, W. A. 1995. Trastornos del sistema cardiovascular. En: WILLS, J., A. WOLF. 1995. Manual de medicina felina. Editorial Acribia, Zaragoza. España.
- WARE, W.A. 2000. Filariosis. En: NELSON, R. W., C. G. COUTO. 2000. Manual de medicina interna de pequeños animales. Harcourt, Madrid. España.
- WINTER, H. 1959. The Pathology of Canine Dirofilariasis. *Am. J. Vet. Res.* 20: 366-371.
- WU, C. C., P. C. FAN, G. N. CHANG. 1995. Experimental infection and microfilarial periodicity of *Dirofilaria immitis* in dogs. *J. Chin. Soc. Vet. Sci.* 23: 117-127.
- YOON, H. Y., C. S. YOON, S. W. JEONG, T. J. KIM, S. Y. PARK, B. H. CHUNG, Y. M. CHOI, W. C. LEE. 2002. Prevalence and relative risk of canine dirofilariosis among dogs in Seoul, South Korea. *Vet. Rec.* 151: 576-577.