

Directrices Caninas Actuales para la
Prevención,
Diagnóstico y
Gestión de la
Infección de *Dirofilaria*
(*Dirofilaria immitis*)
en Perros



AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY
EST. 1974

Gracias a nuestros generosos patrocinadores:



Science For A Better Life



zoetis



Impreso con un subsidio de Educación de IDEXX Laboratories. Fotomicrografías cortesía de Bayer HealthCare.
© 2014 American Heartworm Society | PO Box 8266 | Wilmington, DE 19803-8266 | E-mail: info@heartwormsociety.org



Directrices Caninas Actuales para la Prevención, Diagnóstico y Gestión de la Infección de *Dirofilaria* (*Dirofilaria immitis*) en Perros

(revisado en julio de 2014)

CONTENIDO

Haga clic en los enlaces de abajo para acceder a cada sección.

Preámbulo	3
PUNTOS RELEVANTES	3
EPIDEMIOLOGÍA	3
<i>Imagen 1. Esbozo de un perfil de isla de calor urbana.</i>	
BIOLOGÍA Y CICLO DE VIDA	5
<i>Imagen 2. Ciclo de vida de la dirofilaria.</i>	
PREVENCIÓN DE LA DIROFILARIA	6
Lactonas macrocíclicas	
Fármacos y otras sustancias que inhiben la Glicoproteína P.	
Informes de Falta de Eficacia	
CHEQUEO DE DIAGNÓSTICO PRIMARIO	11
Programación de las pruebas para obtener unos resultados óptimos	
Pruebas de microfilarias y antígenos	
Pruebas de antígenos	
Pruebas de microfilarias	
<i>Imagen 3. Acanthocheilonema reconditum (arriba) y Dirofilaria immitis (abajo).</i>	
Consideraciones sobre las pruebas cuando el cumplimiento no es el adecuado y cuando se cambia de productos	
<i>Imagen 4. El protocolo de pruebas posterior al no cumplimiento incluye tres pruebas durante el primer año, con posteriores pruebas con carácter anual.</i>	
OTRAS AYUDAS PARA EL DIAGNÓSTICO	13
Radiografía	
<i>Imagen 5. Dirofilariosis moderada.</i>	
<i>Imagen 6. Dirofilariosis grave.</i>	
Ecocardiografía	
<i>Figura 7. Imagen de electrocardiograma.</i>	
EVALUACIÓN PREADULTICIDA	14

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO	15
<i>Tabla 1. Resumen de indicios médicos de dirofilariosis canina</i>	
TERAPIA ADULTICIDA	16
Diclorhidrato de melarsomina	
Tromboembolismo pulmonar	
TERAPIA COMPLEMENTARIA	17
Esteroides	
Antiinflamatorios no esteroideos / Aspirina	
Doxiciclina	
<i>Imagen 8. Patología pulmonar asociada con la muerte de dirofilarias en perros infectados experimentalmente de dirofilariosis con tratamiento previo a base de ivermectina y doxiciclina antes de recibir inyecciones de melarsomina.</i>	
Lactonas macrocíclicas	
<i>Imagen 9. Línea de tiempo del desarrollo de la D immitis, mostrando períodos de susceptibilidad a las lactonas macrocíclicas y la melarsomina.</i>	
Lactonas macrocíclicas / Doxiciclina	
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO RECOMENDADO POR LA AHS	20
<i>Tabla 2. Protocolo de gestión recomendado por la AHS</i>	
EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DE DIROFILARIAS ADULTAS	20
Síndrome caval (Hemoglobinuria dirofilárica)	
<i>Imagen 10. Síndrome caval.</i>	
<i>Imagen 11. Extracción quirúrgica de gusanos.</i>	
Infecciones arteriales pulmonares	
TERAPIAS ALTERNATIVAS	22
Administración de lactona macrocíclica a largo plazo	
Terapias herbales	
CONFIRMACIÓN DE EFICACIA ADULTICIDA	22
ELIMINACIÓN DE MICROFILARIAS	23
CIRUGÍAS OPCIONALES EN PERROS CON DIROFILARIAS	23
REFERENCIAS	24

Preparado por el Dr. C. Thomas Nelson, el Dr. John W. McCall y el Dr. Doug Carithers (Editor), y aprobado por la Junta Ejecutiva de la American Heartworm Society (Oficiales: **Dr. Stephen Jones**, Presidente; **Dr. Wallace Graham**, ex Presidente; **Dr. Cristiano von Simson**, Vicepresidente; **Dr. Robert Stannard**, Secretario-Tesorero; **Dr. Doug Carithers**, Editor; **Dr. Patricia Payne**, **Dr. Chris Rehm**, **Dr. Charles Thomas Nelson**, **Dr. Martha Smith-Blackmore**, **Dr. Elizabeth Clyde** y **Dr. Bianca Zaffarano** Miembros de la Junta; **Dr. Matthew Miller**, Presidente del Simposio; **Dr. Clarke Atkins**, Co-Presidente del Simposio; **Dr. John McCall**, Co-Editor; **Dr. Mike Loenser** y **Dr. Tony Rumschlag**, Miembros Ex Oficio. Referencias añaden en octubre de 2015 por **Christopher Evans, MS**, Research Professional II, Department of Infectious Diseases, College of Veterinary Medicine, University of Georgia.

Preámbulo

Estas recomendaciones reemplazan a ediciones previas y se basan en la última información presentada en el Simposio Trienal de 2013 de la American Heartworm Society (AHS), en nuevas investigaciones y experiencia clínica adicional. Las recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección de dirofilariosis en gatos se encuentran en un documento felino complementario (<http://heartwormsociety.org/veterinary-resources/feline-guidelines.html>).

PUNTOS RELEVANTES

- **Diagnósticos:** La AHS recomienda hacer pruebas anuales de antígenos y microfilarias. (Debido a que la interpretación de diagnósticos se ha vuelto más compleja, por favor, vea la sección “Pruebas de antígenos y microfilaria” para tener información más completa.)
- **Quimioprofilaxis:** La AHS recomienda la administración durante todo el año de fármacos quimioprofilácticos para evitar la aparición de dirofilariosis y/o parásitos zoonóticos, y mejorar su cumplimiento, siendo esto último de especial importancia a la luz de la presencia documentada de subpoblaciones resistentes.
- **Terapia adulticida:** La AHS recomienda el uso de doxiciclina y una lactona macrocíclica antes del régimen de tres dosis de melarsomina (una inyección de 2,5 mg/kg de peso corporal, seguida como mínimo un mes más tarde de dos inyecciones de la misma dosis administradas con 24 horas de diferencia) para el tratamiento de la

dirofilariosis en perros tanto sintomáticos como asintomáticos. No se recomienda ningún método que utilice únicamente lactonas macrocíclicas como adulticida de eliminación lenta.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección de dirofilariosis en los perros se ha diagnosticado en todo el planeta, incluyendo los 50 estados de Estados Unidos. En Estados Unidos, sus territorios y protectorados, la dirofilariosis se considera al menos regionalmente endémica en cada uno de los 48 estados contiguos, Hawaii, Puerto Rico, las Islas Vírgenes de EE.UU. y Guam (Bowman et al, 2009; Kozek et al, 1995; Ludlam et al, 1970). No se ha documentado la transmisión de la dirofilariosis en Alaska; sin embargo, hay regiones en la Alaska central con mosquitos vectores y condiciones climáticas que propician la transmisión de la dirofilariosis durante breves períodos de tiempo (Darsie and Ward, 2005; Slocombe et al, 1995; Terrell, 1998). Por lo tanto, la introducción de perros microfilarémicos o cánidos salvajes podría crear un nido de infección para la transmisión local de dirofilariosis en este estado. Dicha relocalización de perros microfilarémicos y la expansión de los territorios de cánidos salvajes microfilarémicos a otras zonas de Estados Unidos siguen siendo importantes factores que contribuyen a una mayor diseminación del parásito, ya que la presencia ubicua de una o más especies de mosquitos competentes como vectores hace posible la transmisión allí donde coexisten un reservorio de infección y condiciones climáticas favorables. Un cambio en cualquiera de estos factores puede tener un efecto significativo en el potencial de transmisión en una localización geográfica específica.

Los cambios medioambientales, tanto el cambio climático natural como aquellos provocados por los seres humanos, y el movimiento animal, han aumentado el potencial de infección de dirofilariosis. El desarrollo urbanístico comercial y residencial de áreas no endémicas y áreas de baja incidencia ha conducido a la resultante expansión y aumento de la prevalencia de la dirofilariosis a causa de la alteración del drenaje de tierras no desarrolladas y el suministro de fuentes de aguas en nuevos asentamientos residenciales urbanos. En la parte occidental de Estados Unidos, la irrigación y plantado de árboles ha expandido el hábitat del *Aedes sierrensis*, el vector principal para la transmisión de dirofilariosis en esos estados (Scoles et al, 1993).

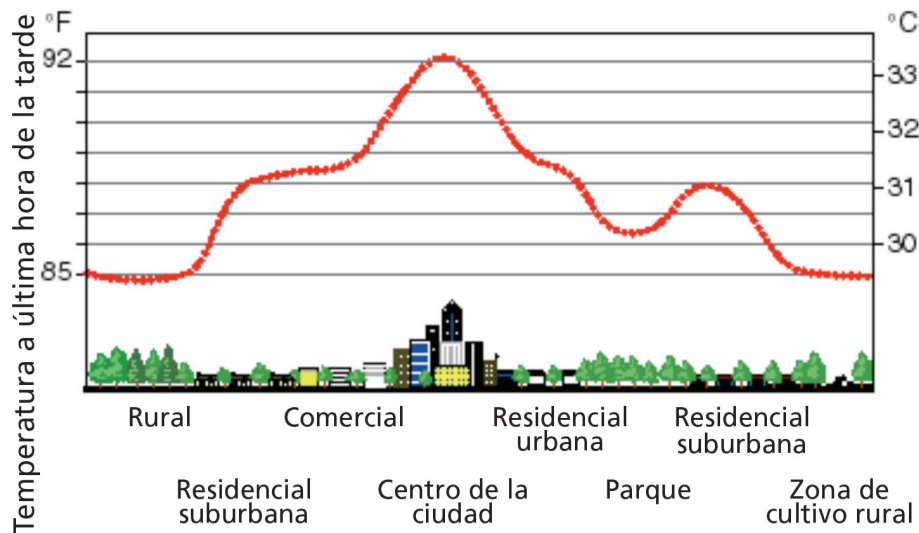


Imagen 1. Esbozo de un perfil de isla de calor urbana. De <http://eetd.lbl.gov/HeatIsland/HighTemps/>.

El *Aedes albopictus* (mosquito tigre asiático), que se introdujo a través del puerto de Houston en 1985, se ha expandido ahora hacia el norte, aproximándose a Canadá, y se han identificado poblaciones aisladas en áreas de los estados occidentales (Scoles and Dickson, 1995). Este mosquito de zonas urbanas es capaz de reproducirse en pequeños recipientes, como macetas (Benedict et al, 2007). La expansión urbana ha conducido a la formación de “islas de calor”, ya que los edificios y aparcamientos retienen calor durante el día (Imagen 1), creando microentornos con potencial para sostener el desarrollo de las larvas de dirofilariosis en mosquitos vectores durante los meses más fríos, prolongando por lo tanto la temporada de transmisión (Morchón et al, 2012).

A medida que los vectores expanden su territorio, el número de animales infectados seguirá aumentando. Un prerequisite fundamental para la transmisión de la dirofilariosis es un clima que proporcione una temperatura y humedad adecuadas para sostener una población viable de mosquitos, y también mantener el calor suficiente para permitir que las microfilarias ingeridas maduren hasta convertirse en larvas infecciosas de tercer estadio (L3) dentro de este hospedador intermediario. Se ha demostrado que la maduración de las larvas, dentro de tres especies de mosquito, se detiene a temperaturas inferiores a 57°F (14°C) (Christensen and Hollander, 1978; Fortin and Slocombe, 1981). La transmisión de dirofilariosis disminuye en los meses de invierno, pero la presencia de microentornos en áreas urbanas sugiere que el riesgo de transmisión de dirofilariosis nunca se reduce hasta llegar a cero.

Además, algunas especies de mosquitos hibernan como adultos. Si bien el desarrollo larvario de la dirofilariosis en estos mosquitos puede cesar a bajas temperaturas, el desarrollo se reanuda rápidamente con el próximo calentamiento (Ernst and Slocombe, 1983).

La duración de la estación de transmisión de la dirofilariosis en las latitudes de clima templado depende de forma crítica de la acumulación del calor suficiente para incubar las larvas hasta alcanzar la fase infecciosa del mosquito (Knight and Lok, 1998; Lok and Knight, 1998). Los meses álgidos para la transmisión de la dirofilariosis en el hemisferio norte son normalmente julio y agosto. Los modelos predicen que la transmisión de la dirofilariosis en la zona continental de los Estados Unidos se limita a 6 meses o menos por encima del paralelo 37, aproximadamente en la línea entre los estados de Virginia y Carolina del Norte (Guerrero et al, 2004). Si bien las predicciones de transmisión basadas en modelos que emplean datos climáticos resultan académicamente atractivos, habitualmente dejan de tener en consideración varios factores de potencial importancia, como pueden ser la influencia del microclima, los hábitos y adaptaciones biológicas únicas de los vectores de mosquitos, las variaciones en el tiempo de desarrollo larvario, las expectativas de vida del mosquito y las fluctuaciones de la temperatura. Los mapas de predicción de riesgos asumen que los mosquitos vectores viven solamente un mes; sin embargo, varios mosquitos vectores significativos viven y crían a lo largo de períodos mucho más largos, incluyendo el *Aedes albopictus* (3 meses) (Löwenberg Neto and

Navarro-Silva, 2004), el *Aedes sticticus* (3 meses) (Gjullin et al, 1950), *Ochlerotatus* (antes *Aedes*) *trivittatus* (2 meses) (Christensen and Rowley, 1978), el *Aedes vexans* (2 meses) (Gjullin et al, 1950), y el *Ochlerotatus* (antes *Aedes*) *canadensis* (varios meses) (Pratt and Moore, 1960). También existen casos documentados de *Anopheles quadrimaculatus* en hibernación sobreviviendo entre 4 y 5 meses (Hinman and Hurlbut, 1940), de modo que los mapas de predicción de riesgos reflejan una temporada de transmisión más corta que la actualmente existente.

Estudios realizados en mosquitos cautivos atrapados de forma aleatoria en varios lugares han demostrado que la tasa de infección de dirofilariosis oscila en los mosquitos entre el 2% y el 19,4% en áreas endémicas conocidas. Cuando las muestras con mosquitos se restringieron a perreras en las que había alojados perros de los que se sabía que eran positivos, las tasas de infección de los mosquitos en estas muestras restringidas dieron como resultado tasas de un 30% en las inmediaciones y un 74% dentro de las instalaciones (McKay et al, 2013). Basándose en estos datos, es importante proteger a las mascotas de la exposición a los mosquitos. Esto puede conseguirse mediante medidas de control medioambiental, incluyendo el tratamiento de fuentes de aguas estancadas con insecticidas reguladores de crecimiento (IGRs) combinados con medidas adulticidas de mosquitos (esprays, trampas de CO₂, etc.). De forma adicional al control de mosquitos, mantener a las mascotas en interiores durante las horas punta de mosquitos y/o el uso de repelentes de mosquitos en las mascotas puede también reducir el riesgo de infección.

Una vez un reservorio de cánidos microfilarémicos domésticos y salvajes se ha establecido más allá del cuidado veterinario, la presencia ubicua de una o más especies de mosquitos que actúan como vectores hace posible la transmisión y la erradicación resulta improbable.

BIOLOGÍA Y CICLO DE VIDA

El perro doméstico y algunos cánidos salvajes son los hospedadores definitivos normales para la dirofilaria y, de este modo, actúan como reservorios principales de la infección. Incluso hospedadores menos adecuados, como gatos y hurones, presentan ocasionalmente leve microfilaremia transitoria y, por lo tanto, teóricamente, podrían actuar como fuente de infección limitada para los mosquitos durante estos breves períodos de microfilaremia (McCall et al, 2008b).

El ciclo de vida de la *Dirofilaria immitis* es relativamente largo (por lo general de 7 a 9 meses) en comparación con la mayoría de nemátodos parásitos (Imagen 2) (Kotani and Powers, 1982). El mosquito susceptible se infecta cuando se alimenta con la sangre de un hospedador microfilarémico. Las microfilarias no pueden evolucionar a dirofilarias adultas sin antes haberse desarrollado antes a larva en estadio 1 (L1) en los túbulos de Malpighi del mosquito, mudando después a larva en estadio 2 (L2) y mudando finalmente a larva infecciosa de tercer estadio (L3) (Taylor, 1960). La larva de tercer estadio migra entonces a través de la cavidad corporal hasta la cabeza y partes bucales del mosquito, donde se convierten en infecciosas. El tiempo necesario para que las microfilarias se desarrollen hasta la fase infecciosa en el mosquito depende de la temperatura. A 27°C y una humedad relativa del 80%, el desarrollo dura de 10 a 14 días; la maduración se prolonga a temperaturas más frías (Kartman, 1953; Slocombe et al, 1989).

Cuando un mosquito se alimenta con sangre, las larvas infecciosas rompen el extremo del labrum del mosquito y emergen en el interior de una pequeña gota de hemolinfa (la sangre del mosquito) en la piel del hospedador (McGreevy et al, 1974). Inmediatamente después de la absorción de sangre, estas larvas sexualmente diferenciadas entran en el cuerpo del animal a través de la herida realizada por las partes bucales del mosquito. Aparentemente, las L3 y L4 viajan a través de las fibras musculares durante la migración, mientras que las juveniles (adultas inmaduras) penetran en los músculos y finalmente en las venas, que las transportan hacia el corazón y los pulmones (Kotani and Powers, 1982; Kume and Itagaki, 1955; Lichtenfels et al, 1985). La muda de L3 a L4 empieza a partir del día 3 como pronto y finaliza entre los días 9 y 12 como tarde. Las L4 mudan a su estadio final entre los días 50 a 70. Los gusanos adultos inmaduros (quinto estadio) alcanzan la vasculatura pulmonar el día 67 como pronto y la alcanzan todos entre los días 90 a 120. Los primeros gusanos que entran en la vasculatura pulmonar entre los días 67 y 85 miden de 25 a 40 mm. Posteriormente, los gusanos adultos aumentan su longitud, aumentando la de las hembras casi 10 veces, y llegando a la madurez sexual alrededor del día 120 posterior a la infección. Los perros desarrollan infecciones patentes (p.e., tener microfilarias circulatorias) a partir de los 6 meses, pero por regla general a partir de los 7 a 9 meses después de la infección (Kotani and Powers, 1982; Orihel, 1961).

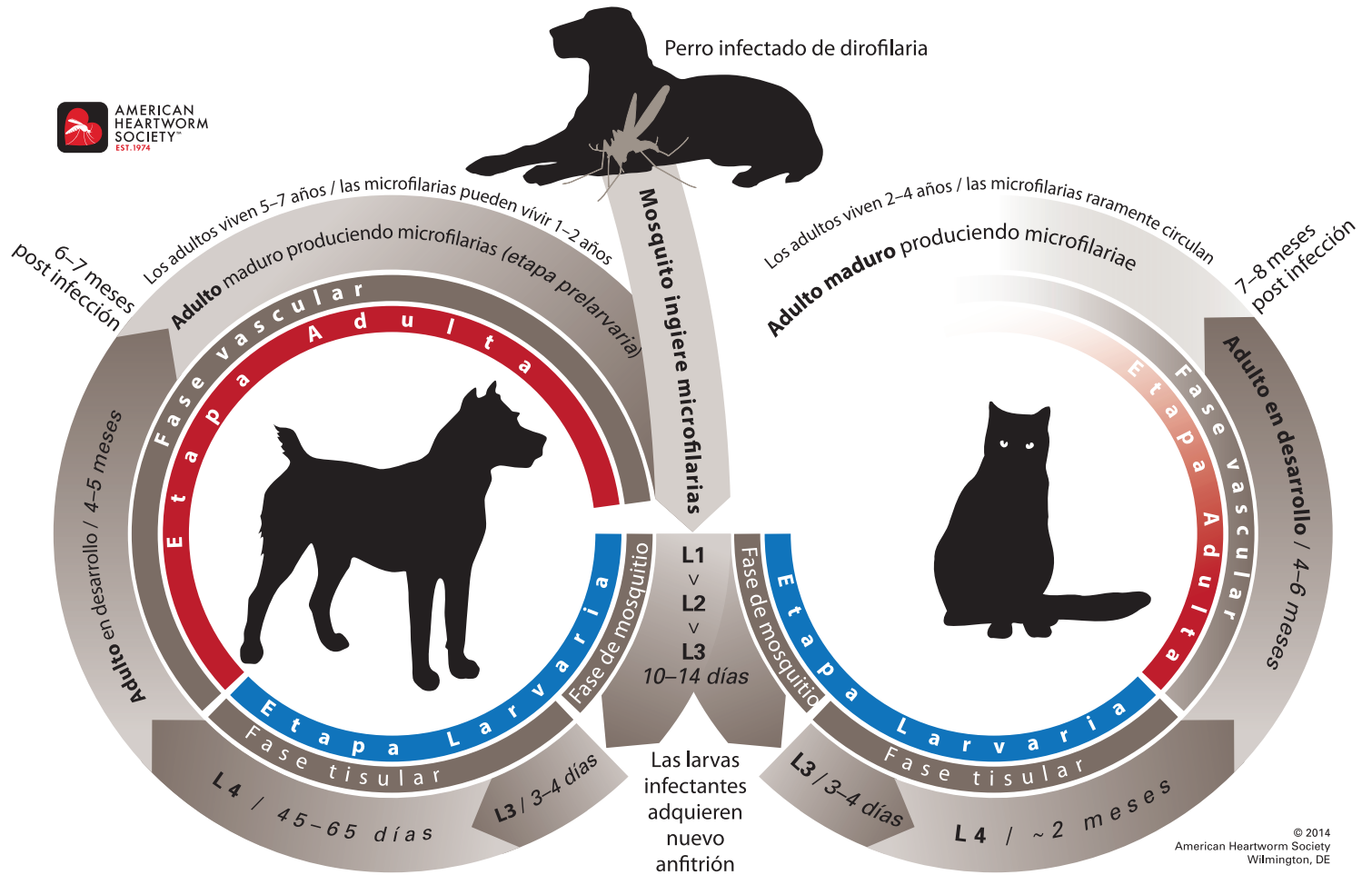


Imagen 2. Ciclo de vida de la dirofilaria.

Cuando las dirofilarias juveniles llegan a los pulmones, el flujo sanguíneo las empuja hacia las pequeñas arterias pulmonares (Rawlings, 1980). A medida que los gusanos crecen y aumentan de tamaño, progresivamente ocupan arterias más y más grandes hasta que alcanzan su completa madurez. La localización final de los gusanos adultos maduros parece depender principalmente del tamaño del perro y del número de gusanos. Un perro de tamaño mediano (p.e., un Beagle) con un bajo número de gusanos (p.e. ≤ 5) suele tener gusanos principalmente en las arterias lobulares y en la arteria pulmonar principal. A medida que aumenta el número de gusanos, éstos pueden localizarse también en el ventrículo derecho. Los perros con más de 40 gusanos son más proclives a padecer síndrome caval, en el que los gusanos se introducen en el ventrículo derecho, el atrio derecho y la vena cava, interfiriendo así con la función valvular y/o el flujo sanguíneo y produciendo hemólisis, disfunción hepática y renal y fallo cardíaco (Atwell and Buoro, 1988; Ishihara et al, 1978; Jackson, 1975).

Es muy importante entender claramente la transmisión de la dirofilaria, su desarrollo, su período de prepatencia y la susceptibilidad de las diferentes fases de vida del parásito a los fármacos disponibles. Esta base de conocimientos es necesaria para seleccionar de una manera eficaz la opción de tratamiento adulticida y el tiempo de tratamiento más apropiados, y para que tanto el veterinario como el paciente tengan unas expectativas realistas del resultado de la terapia.

PREVENCIÓN DE LA DIROFILARIA

La prescripción de medicación quimioprofiláctica contra la dirofilariosis requiere autorización de un veterinario licenciado que tenga una relación válida con el cliente y el paciente. Para establecer esta relación, deberá hablarse con el cliente de la prevención de la dirofilariosis. En caso de no existir registros de tratamiento y pruebas anteriores, es necesario realizarle pruebas al paciente antes de dispensar o prescribir quimioprofilaxis. Entre las opciones para una quimioprofilaxis eficaz se incluyen varios fármacos de administración mensual

ya sea por vía oral o tópica, o parenteral a intervalos de 6 meses.

La infección de dirofilaria se puede prevenir a pesar de la inherente alta susceptibilidad del perro. Puesto que todos los perros que vivan en áreas endémicas de dirofilaria se encuentran en posición de riesgo, la quimioprofilaxis es de alta prioridad. Los cachorros deberían iniciar la quimioprofilaxis tan pronto como sea posible, no más tarde de las 8 semanas de edad. Los cachorros que inicien la prevención de la dirofilariosis después de las 8 semanas de edad, o estén albergados al aire libre y sin protección en áreas altamente endémicas, deberán ser sometidos a examen 6 meses después de la dosis inicial y posteriormente una vez al año. Antes de iniciar un régimen preventivo en perros de mayor edad (7 meses o más de edad), deberán llevarse a cabo pruebas de antígenos y microfilarias (ver CHEQUEO DE DIAGNÓSTICO PRIMARIO). Esta práctica evita retrasos en detectar infecciones subclínicas y la posible confusión con respecto a la eficacia del programa de prevención si una infección preexistente se hace evidente después del inicio de la quimioprofilaxis (p.e. quimioprofilaxis iniciada durante el período prepatente).

Las pruebas sugieren firmemente que reduciendo la población reservorio mediante el aumento del número de perros que reciben quimioprofilaxis, puede suponer una disminución enorme de la prevalencia de infección entre los perros *no protegidos* (Theis et al, 1998). Esta protección "colateral" extiende el paraguas de la quimioprofilaxis de forma más eficaz en las comunidades en las que tanto la prevalencia de la dirofilaria como la densidad de población de perros son relativamente bajas.

A pesar de que la transmisión continua, durante todo el año, podría no suceder a lo largo del país, es probable que la administración de una amplia gama de productos quimioprofilácticos con actividad endoparasitaria y/o ectoparasitaria para 12 meses con carácter anual mejore el cumplimiento y ayude a prevenir las infecciones parasitarias patogénicas y/o zoonóticas.

Lactonas macrocíclicas

Los fármacos preventivos contra la dirofilariosis existentes actualmente en el mercado (ivermectina, milbemicina oxima, moxidectina y selamectina) son fármacos pertenecientes a la clase de las lactonas macrocíclicas. Estos fármacos afectan a

las microfilarias, larvas en tercer y cuarto estadio, en algunos casos de uso continuado, dirofilarias adultas (McCall et al, 2001, 2008b). Puesto que su efecto filaricida sobre las larvas precordíacas puede conseguirse mediante breves administraciones a dosis muy bajas, presentan excelentes ratios terapéuticos/tóxicos. Las lactonas macrocíclicas, cuando se administran obedeciendo las indicaciones de registro, son altamente eficaces y se encuentran entre los medicamentos más seguros empleados en medicina veterinaria.

Todos los productos quimioprofilácticos que sean lactonas macrocíclicas administrados por vía oral y tópica están registrados con un intervalo de dosificación de 30 días. Más allá de este intervalo, la eficacia contra las larvas en cuarta estadio disminuye y no se puede predecir (Paul et al, 1986). Los gusanos juveniles, que pueden encontrarse ya a los 52 días posteriores a la infección, son incluso menos susceptibles a la quimioprofilaxis. A medida que los gusanos se hacen adultos, se requiere un tiempo de administración progresivamente mayor para alcanzar un nivel de protección alto (McCall, 2005; McCall et al, 2001). La eficacia extendida postinfección de las lactonas macrocíclicas supone una salvaguarda parcial en el caso de retraso u omisión inadvertida de las dosis planificadas con regularidad, pero no justifica la prolongación del intervalo recomendado de 1 mes de administración de las fórmulas orales y tópicas. La extensión de la eficacia contra larvas ya en cuarto estadio avanzado y gusanos juveniles tiene importantes implicaciones para la quimioprofilaxis en perros que, bien no han recibido su dosis durante la temporada de transmisión, bien están ya en la temporada de transmisión antes de que se iniciara la quimioprofilaxis y pudieran estar ya infectados. La administración continua durante todo el año de medicamentos preventivos contra la dirofilariosis es de vital importancia en la mayoría, si no en todas, las áreas de los EE.UU.

Algunos Collies y otros perros con deficiencia de la glicoproteína P son inusualmente sensibles a una variedad de fármacos veterinarios de uso común, incluyendo algunos antidepresivos, agentes antimicrobianos, inmunosupresores y fármacos cardíacos (ver *barra lateral*). Las lactonas macrocíclicas también están incluidas en esta lista con toxicidades de las que se han informado por sobredosis o por combinación con otros fármacos inhibidores de la glicoproteína P (Pulliam et al, 1985).

La mayoría de estas intoxicaciones han sucedido al ingerirse accidentalmente o sufrir una sobredosis de preparados de lactonas macrocíclicas concentradas para ganadería a causa del error humano en el cálculo de la dosis. Esta práctica es un uso de los fármacos fuera de registro y no se recomienda. Las dosis quimioprolácticas estándar de todas las lactonas macrocíclicas han demostrado ser seguras en todas las razas (Mealey, 2008).

Administración por vía oral: La ivermectina y la milbemicina oxima están disponibles para su administración oral con carácter mensual. Algunas fórmulas tienen sabores y son masticables para mejorar la aceptación del paciente y facilitar su administración. Las unidades de dosis están envasadas para los perros dentro de los rangos de peso prescritos. **Para lograr una máxima eficacia, la profilaxis de la dirofilariosis deberá seguirse todo el**

año, pero si se elige el tratamiento estacional, se deberá empezar la administración un mes antes del inicio previsto de la transmisión de la dirofilaria y, dependiendo del producto usado, podría ser necesaria su continuación hasta 6 meses después de la habitual finalización de la transmisión (ver sección en Falta de Eficacia).

Administración por vía tópica: La moxidectina y la selamectina están disponibles como fórmulas líquidas de aplicación tópica. Los parámetros para el tratamiento con productos de uso tópico son los mismos que para la quimioprofilaxis mensual por vía oral.

Administración parenteral: Una dosis sencilla de la fórmula de liberación lenta (LL) de microesferas lipídicas impregnadas con moxidectina, de inyección subcutánea, proporcionan protección continua durante 6 meses, con el potencial de mejorar el cumplimiento. Para una máxima protección se recomienda el tratamiento cada 6 meses.

Informes de Falta de Eficacia

La Falta de Eficacia (Lack of Efficacy, LOE) de un producto para la prevención de la dirofilariosis se considera por parte del Center for Veterinary Medicine (CVM) de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) como una prueba de dirofilariosis con resultado positivo, sin importar si la dosis es la adecuada o la consistencia de su administración. Hay muchos motivos posibles para los informes de LOE, incluyendo no haber administrado el suficiente fármaco preventivo, la omisión de administración del fármaco cuando debería haberse hecho, fracaso del perro reteniendo la dosis y fallo de la absorción del principio activo. Existen también variaciones biológicas entre los hospedadores al metabolizar el fármaco y en sus respuestas inmunológicas, y en la susceptibilidad al fármaco del parásito. Así pues, el motivo exacto de una LOE de la que se haya informado puede ser difícil o imposible de determinar.

Afortunadamente, la mayoría de informes de LOE se explican por un fallo de cumplimiento, ya sea entre el médico y el cliente o el cliente y la mascota, antes que por un fallo del producto. Es posible que un animal se infecte a causa de la omisión o el retraso en la administración de una sola dosis preventiva, en particular en áreas altamente endémicas. Estas áreas suelen tener temperaturas cálidas durante la mayor parte del año, abundancia de aguas estancadas y

Fármacos y otras sustancias que inhiben la Glicoproteína P.

Antidepresivos

Fluoxetina
Hierba de San Juan
Paroxetina

Agentes antimicrobianos

Eritromicina
Itraconazol
Ketoconazol

Opioides

Metadona
Pentazocina

Fármacos cardíacos

Verapamilo
Amiodarona
Quinidina
Nicardipino

Inmunosupresores

Ciclosporina
Tacrolimus

Varios

Bromocriptina
Clorpromazina
Tamoxifeno
Zumo de pomelo

(Fuente: <http://www.vetmed.wsu.edu/depts-vcpl/drugs.aspx>)

poblaciones considerables de mosquitos. Estas áreas endémicas presentan también grandes poblaciones de perros infectados y de cánidos salvajes, lo que proporciona un reservorio de la infección. Otra consideración que los informes de LOE deben incluir es el aumento de la sensibilidad en las pruebas de antígenos de dirofilaria con el transcurso del tiempo, dando posiblemente como resultado la detección de más animales con un número bajo de gusanos hembra.

Cuando se considera la posibilidad de resistencia, generalmente se acepta que el polimorfismo genético ha existido siempre en las poblaciones de dirofilarias y que existen alelos que contribuyen a la resistencia en un gen o múltiples genes, pudiendo esto conducir a una disminución o pérdida de susceptibilidad a las lactonas macrocíclicas (Bourguinat et al, 2011b). Lo que no se conoce es la frecuencia de estos alelos que contribuyen a la resistencia, el número de genes implicados, y si estos alelos son dominantes o recesivos al expresar el fenotipo resistente. El fenómeno del desarrollo de resistencia en una población es mucho más complejo que la simple presencia de alelos resistentes en unos individuos. Otros factores a considerar son la distinta biología del parásito, el número de refugios (poblaciones de hospedadores sin tratar), la relativa adecuación de los genotipos resistentes y de tipo salvaje (susceptibles) en ausencia y presencia de lactonas macrocíclicas, el número de animales tratados y la dosis de fármaco utilizada. Se ha demostrado que el uso de un producto bajo condiciones no indicadas específicamente selecciona genéticamente a los gusanos con una resistencia relativa (Blagburn et al, 2013). Estos gusanos supervivientes pueden, con el transcurso de las generaciones, convertirse en una subpoblación resistente.

Ensayos in vitro han identificado microfilarias menos susceptibles a altas dosis de todas las lactonas macrocíclicas (Blagburn et al, 2010, 2011). Estas microfilarias presentan un alelo en el gen de la glicoproteína P diferente al de la población general. Otros ensayos in vitro de inhibición de la

migración larvaria (LMIA), utilizando L3 derivados de estas mismas variantes de microfilarias, no han demostrado una diferencia significativa en la susceptibilidad de estas variantes propagadas en comparación con variantes de conocida susceptibilidad (Evans, 2011). Esto sugiere que, bien el LMIA está midiendo un fenotipo no asociado con la resistencia, bien que las variantes estudiadas de estos fallos de profilaxis no son resistentes, o bien que concurren otros factores desconocidos.

Varios estudios publicados han examinado la susceptibilidad de la variante MP3 (a la que se conoce también como la cepa MP3¹) recogida originariamente en el noreste de Georgia a varios fármacos preventivos contra la dirofilaria. Un estudio comparaba la eficacia de una única dosis oral de ivermectina y milbemicina a las dosis profilácticas estándar tras infectar de forma experimental con 50 L3 MP3 a grupos de 14 perros de laboratorio criados para este propósito (Snyder et al, 2011b). Un único gusano adulto, de entre 700 posibles L3, se recuperó tanto en los grupos tratados con ivermectina y milbemicina. Un segundo estudio comparaba la eficacia de una sola dosis oral de ivermectina o milbemicina o una dosis tópica de moxidectina o selamectina, de nuevo a las dosis profilácticas estándar, tras infectar con carácter experimental a grupos de 8 perros con 100 L3 (Blagburn et al, 2011). En este segundo estudio, entre 23 y 24 gusanos de 800 posibles L3 se recuperaron de 7 de los 8 perros de los grupos tratados con ivermectina, milbemicina y selamectina. No se recuperó ningún gusano del grupo tratado con moxidectina. Un tercer estudio en el que se empleó la variante MP3 administró tres dosis mensuales de milbemicina tras infectar con carácter experimental a 10 perros con 40 L3 (Snyder et al, 2011a). No se recuperó gusano alguno de ninguno de estos diez perros.

Viendo estos tres estudios conjuntamente, es evidente que la variante MP3 ha disminuido susceptibilidad a las dosis mensuales sencillas de ivermectina, milbemicina y selamectina, pero era susceptible a tres dosis mensuales consecutivas de milbemicina y una sola dosis de moxidectina por

¹El término *cepa* se está utilizando para describir poblaciones de gusanos mantenidas en laboratorios. De un modo más apropiado, estas poblaciones deberían describirse como *variantes propagadas*. Estas poblaciones consisten en numerosos gusanos macho y hembra, cada uno con una composición genética única, llevando a cabo una reproducción sexual que conduce a la producción de descendencia con su propio y único diseño genético. Las cepas describen de un modo más apropiado el resultado de poblaciones derivadas de forma asexual, como las bacterias.

vía tópica. De mayor interés fue el aumento en 20 veces del número de gusanos recuperados cuando se duplicó el número de L3 inyectados. Esto podría hacernos formular la hipótesis de que en la Falta de Eficacia podrían confluír tasas de resistencia y que los problemas vistos en el Valle del Río Mississippi (VRM) son multifactoriales. Genéticamente, la variante MP3 no muestra el mismo alelo en el gen de la glicoproteína P detectado en las variantes de campo del VRM, cuyas microfilarias habían disminuido la susceptibilidad a las lactonas macrocíclicas, sugiriendo que podrían concurrir múltiples genes (Bourguinat et al, 2011a).

Se ha informado de varios estudios in vivo en los que las microfilarias recogidas en perros infectados de dirofilariosis –a muchos de los cuales se les administraban fármacos preventivos, habían recibido dosis microfilaricidas de lactonas macrocíclicas y, por lo tanto, habían sido preseleccionados por la resistencia a la lactona macrocíclica—fueron alimento de mosquitos (Bowman et al, 2013; Kaminsky et al, 2013; Pulaski et al, 2013, 2014). Los L3 fueron después recogidos y posteriormente inyectados en perros de laboratorio que fueron después tratados con distintos fármacos preventivos. Estos estudios identificaron la presencia de subpoblaciones resistentes de dirofilaria en estos perros. Todos los compuestos actualmente en el mercado en cada forma de administración (oral, tópica y parenteral) fueron menos que perfectos en al menos uno de los estudios. Parece que, si bien esta resistencia afecta a todas las lactonas macrocíclicas, las diferencias en los principios activos, dosis y fórmulas del producto entre los fármacos preventivos disponibles pueden dar como resultado unas diversas tasas de fallos (Blagburn et al, 2013).

Otro posible factor en la LOE es la relación hospedador-parásito. No se conoce por completo el modo exacto de acción de las lactonas macrocíclicas en dosis preventivas. Un estudio en el que se utilizó *Brugia malayi*, un nemátodo que provoca filariosis linfática en los seres humanos, indica que la ivermectina interrumpe la capacidad del parásito de segregar una proteína inmunomoduladora desde la vesícula secretora, exponiendo a las microfilarias a la respuesta inmune del hospedador (Moreno et al, 2010). Este hallazgo sugiere que las lactonas macrocíclicas podrían trabajar de forma conjunta con el sistema inmunitario del hospedador para eliminar las microfilarias de *Brugia*. Un estudio distinto, en el que se utilizaron microfilarias de

Dirofilaria immitis, demostró la unión de los leucocitos a las microfilarias en sangre entera con presencia de ivermectina (Vatta et al, 2014). No se percibió dicha unión de las células blancas a las microfilarias en la sangre entera sin tratar. De forma adicional, los investigadores no hallaron unión de células a las microfilarias, con presencia de ivermectina, no habiendo presencia de suero. En estudios diferentes, estas mismas tendencias de unión celular se observaron con larvas de *D immitis* (Abraham and Grieve, 1990; Abraham et al, 1988). El conjunto de todos estos datos nos lleva a creer que la ivermectina, y probablemente los demás productos LM, actúan afectando a las microfilarias de *D immitis* y a la capacidad de la larva de inhibir el reconocimiento inmune, dejándolas expuestas a la limpieza inmunológica.

Se sigue investigando para determinar la razón de la LOE localizada predominantemente en el VRM. Cada nuevo estudio aporta algo a nuestra base de conocimientos y aumenta nuestro entendimiento, pero también produce nuevas preguntas. La compleja biología del parásito, el efecto de las cambiantes condiciones medioambientales que afectan a las poblaciones de vectores, las dinámicas de las poblaciones de hospedadores (salvajes y domésticos), e incluso la dinámica de las interacciones humanas con las mascotas, son también relevantes. A la luz de los muchos factores variables, es de suma importancia que todos los miembros de la clínica veterinaria se aseguren de que los clientes comprenden las implicaciones de la infección de dirofilaria y el riesgo de dirofilariosis en sus áreas, y de que proporcionan a sus mascotas la apropiada prevención contra la dirofilaria durante todo el año. Las lactonas macrocíclicas siguen siendo la mejor y única opción para prevenir las infecciones de dirofilaria y es necesario intensificar los esfuerzos para aumentar el número de perros que reciben quimioprofilaxis. Es necesario implantar sistemas recordatorios para ayudar a los propietarios de mascotas en la compra y administración de productos a tiempo y de manera periódica.

Se acepta ahora de un modo generalizado que se han identificado variantes aisladas de gusanos resistentes. Su número, el grado de expansión y las razones de su resistencia no se comprenden y son motivo de controversia. Hay coincidencia en señalar el cumplimiento del propietario como el mayor factor de “fracaso” de las medidas preventivas. Existe un acuerdo general en que la resistencia a las

infecciones experimentales severas es preocupante, y que los productos ahora disponibles son altamente eficaces y deberían seguir utilizándose tal como sugieren los fabricantes.

CHEQUEO DE DIAGNÓSTICO PRIMARIO

Las pruebas anuales son parte integral a la hora de asegurar que se alcanza y se mantiene la profilaxis. En caso de diagnosticarse una infección, puede proporcionarse un tratamiento más oportuno para minimizar la patología y la potencial selección de subpoblaciones resistentes.

Programación de las pruebas para obtener unos resultados óptimos

Las pruebas de antígenos de dirofilaria disponibles actualmente detectan la proteína segregada principalmente por la hembra adulta de *Dirofilaria immitis* (Courtney and Cornell, 1990), y las pruebas de microfilaria más útiles concentran microfilarias (test de Knott o de filtración modificados) y permiten una mayor sensibilidad (Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939). La fase más temprana en la que el antígeno de dirofilaria y las microfilarias pueden detectarse oscila entre los 5 y 6 meses después de la infección, respectivamente. La antigenemia suele llegar antes, pero en ocasiones retrasa varias semanas la aparición de microfilarias. El antígeno puede que nunca sea detectado, o detectado solo esporádicamente en perros con cargas muy bajas de gusanos hembra (Atkins, 2003; McCall, 1992). Además, la antigenemia puede suprimirse hasta unos 9 meses después de la infección en perros infectados que estén recibiendo quimioprofilaxis de lactonas macrocíclicas (McCall et al, 2001). Para determinar cuándo puede resultar útil hacer pruebas, deberá añadirse un período de predetección a la fecha aproximada en que la infección pueda haber sido posible. 7 meses son un intervalo razonable. Así pues, no hay necesidad o justificación para realizar pruebas de antígenos o microfilarias a un perro con menos de 7 meses de edad.

Pruebas de microfilarias y antígenos

Ya se esté chequeando una población de perros asintomáticos o tratando de verificar una posible infección de dirofilaria, las pruebas de antígenos suponen el método de diagnóstico más sensible. No obstante, se recomienda ahora que se realicen pruebas de microfilarias junto con las pruebas de antígenos. Esto es especialmente importante si existe un alto grado de sospecha o si se desconoce el historial de prevención de dirofilariosis (p.e.

perros que hayan sido adoptados de perreras). Ha salido a la luz que, en algunos perros infectados de dirofilaria, los complejos de antígenos-anticuerpos pueden producir resultados falsos-negativos en las pruebas de antígenos. Estos perros serán antígenos negativos y microfilarias positivos; un estudio realizado en perros de perreras en el sudeste de Estados Unidos informó de una tasa del 7,1% de este suceso (Velasquez et al, 2014). Es importante que estos perros sean identificados y tratados para disminuir el potencial de selección de subpoblaciones resistentes de gusanos. Se darán casos en los que un perro infectado arroje un resultado negativo tanto de antígenos como de microfilarias.

Pruebas de antígenos

El Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) y la prueba de inmunocromatografía, son los sistemas disponibles para detectar antígenos de dirofilaria en circulación. Ambos tipos de prueba han demostrado ser de utilidad médica. La actual generación de pruebas de antígeno de dirofilaria identifica la mayoría de infecciones "ocultas" (presencia de gusanos adultos, pero sin microfilarias en circulación), consistentes en, como mínimo, un gusano hembra maduro, y son precisas casi al 100% (Atkins, 2003; Courtney and Zeng, 2001; Lee et al, 2011; McCall et al, 2001). Existen diferencias en la sensibilidad especialmente en casos con bajas cargas de gusanos y/o baja antigenemia. En la actualidad no hay pruebas verificadas capaces de detectar infecciones consistentes solamente en gusanos adultos macho.

Para obtener resultados fiables y reproducibles, las pruebas de antígenos deben realizarse en estricto cumplimiento con las instrucciones del fabricante. La precisión de todas las pruebas de dirofilaria en condiciones sobre el terreno se ve influenciada por el cumplimiento de las instrucciones y el almacenamiento y manejo del kit de pruebas y las muestras. Esto ha sido simplificado para varias pruebas que emplean dispositivos que minimizan el número de pasos y automatizan parcialmente el procedimiento. Pueden darse resultados falso-negativo y falso-positivo. Si el resultado de una prueba es inesperado, deberá repetirse la prueba. Si el resultado sigue siendo ambiguo, se recomienda la confirmación independiente de un laboratorio de referencia que confirme el resultado. Las pruebas de concentración para las microfilarias, la radiografía torácica para detectar señales de dirofilariosis, o la

visualización ultrasonográfica de gusanos, pueden también dar validez a unos resultados de pruebas de antígeno positivo poco seguros. En casos de mínima exposición, se recomienda confirmar todas las pruebas positivas de antígenos en perros asintomáticos antes de emprender cualquier terapia adulticida.

La intensidad del color de un resultado positivo en una prueba de antígenos no puede usarse de manera fiable para determinar el nivel de carga de gusanos. La cantidad antígeno en circulación guarda una relación directa, pero imprecisa, con el número de dirofilarias hembra maduras (Courtney, 1987). Los sistemas de prueba ELISA pueden reconocer una reacción a una prueba graduada, pero las pruebas inmunocromatográficas no muestran los resultados cuantitativos. La utilidad de las pruebas ELISA para evaluar el grado de parasitismo está limitada por complicaciones que pueden llevar a confusión, tales como el aumento transitorio de antigenemia asociado con la muerte reciente de gusanos o unos bajos niveles de antígenos debidos a infecciones de gusanos hembra adultos jóvenes y/o solo unos cuantos adultos hembra (Grieve and Knight, 1985; Wang, 1998). Por tanto, los resultados de los análisis cuantitativos de antígenos son altamente especulativos y requieren su correlación con otras informaciones relevantes. Por ejemplo, las pruebas radiográficas de una avanzada enfermedad arterial pulmonar típica de la enfermedad de dirofilariosis crónica junto con una antigenemia baja o inexistente guarda coherencia con las secuelas de una infección previa que ha sido eliminada, ya sea por medios naturales o mediante tratamiento.

Los resultados falso-negativo en las pruebas suceden con más frecuencia cuando las infecciones son leves, los gusanos hembra son aún inmaduros, únicamente hay gusanos macho presentes y/o no se han seguido las instrucciones del kit de pruebas. También se han documentado casos de complejos antígenos-anticuerpos interfiriendo con las pruebas de antígenos, dando como resultado pruebas falso-negativo. Estudios realizados en laboratorio han demostrado que calentar suero descompone estos complejos, libera antígenos y dan como resultado unos resultados más precisos (Velasquez et al, 2014). NO SE RECOMIENDA el calentamiento rutinario de muestras de sangre en este momento ya que es lo opuesto a lo que especifican las instrucciones para estas pruebas. También podría interferir con los resultados de pruebas combinadas que incluyan una prueba de anticuerpos para la detección de

otros agentes infecciosos. Debido a esta posible interferencia, y a las otras consideraciones que se han mencionado, los resultados de las pruebas de dirofilariosis únicamente pueden registrarse como positivas o como "sin antígenos detectados" (NAD, por sus siglas en inglés) y no deberían registrarse como "negativas". Los resultados de las pruebas de antígenos deberán interpretarse cuidadosamente, teniendo en consideración otras informaciones médicas relevantes. No obstante, por regla general es mejor dar validez a los resultados positivos de las pruebas de antígenos antes que rechazarlos.

Pruebas de microfilarias

En áreas en las que la prevalencia de la infección de microfilaria es alta, muchos perros infectados de microfilariosis (~20%) pueden no ser microfilarémicos, y esta cifra es incluso más alta en perros incluidos en un programa de prevención con lactonas macrocíclicas (McCall, 2005). Teniendo esto en cuenta, la mayoría de los perros microfilarémicos pueden detectarse examinando con el microscopio una gota de sangre fresca bajo un cubreobjetos en busca de microfilarias o movimiento celular provocado por microfilarias en movimiento (Rawlings, 1986). Un patrón de movimiento estacionario antes que uno en migración es indicativo de una especie de *Dirofilaria*, en Estados Unidos casi siempre la *D immitis*. También puede ser visible movimiento por debajo de la capa leucocitaria en un tubo para microhematocritos. Estos son métodos de pruebas no sensibles cuando hay presentes bajos números (50–100/mL) de microfilarias; sin embargo, dichos pacientes presentan un riesgo menor de reacción grave tras la administración de un microfilaricida y es menos probable que supongan amenaza de convertirse en reservorios de la infección. Para obtener resultados más precisos, deberá utilizarse una técnica de concentración (test de Knott o de filtración modificados) para determinar la ausencia o presencia de microfilarias (Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939). El test de Knott modificado sigue siendo el método preferido para observar la morfología y medir las dimensiones corporales con objeto de diferenciar la *D immitis* de especies de filarias no patógenas como la *Acanthocheilonema* (anteriormente *Dipetalonema*) *reconditum*.

El test de Knott modificado se lleva a cabo mezclando 1,0 mL de sangre con EDTA y 9,0 mL de formol al 2% en un tubo de centrifugación. El tubo se invierte varias veces para mezclar la sangre con la solución de formol, lisando las células rojas

sanguíneas. El tubo se coloca después en una centrifugadora, haciéndose girar a entre 1.100 y 1.500 rpm entre 5 y 8 minutos, y el líquido se vierte dejando atrás el sedimento. Se añade una gota de azul de metileno al sedimento y después se coloca el sedimento tintado sobre un portaobjetos de vidrio, cubriéndolo con un cubreobjetos. A continuación se examina el portaobjetos a baja potencia (100 aumentos) en busca de la presencia de microfilarias. Para observar las características de las microfilarias, el portaobjetos puede examinarse a 400 aumentos. Las microfilarias de *Dirofilaria immitis* miden entre 295 y 325 micras (μm) de longitud y tienen cabezas cónicas. Las microfilarias de *Acanthocheilonema reconditum* miden entre 250 y 288 μm de longitud y tienen cabezas planas y colas curvas (Imagen 3) (Rawlings, 1986).

Todos los perros deberían ser sometidos a pruebas de microfilarias. La microfilaremia da validez a los resultados serológicos, diagnostica si se deben administrar a un perro complejos de antígenos-anticuerpos (sin antígenos detectados en las pruebas de antígenos), identifica al paciente como reservorio de la infección y alerta al veterinario de una alta carga de microfilarias, que pueden precipitar una reacción grave tras la administración de un microfilaricida.

Consideraciones sobre las pruebas cuando el cumplimiento no es el adecuado y cuando se cambia de productos

En casos de incumplimiento o de cambio de marca o tipo de fármaco preventivo contra la dirofilariosis, es importante determinar el estado del perro con respecto a la dirofilariosis. El perro deberá haber sido sometido a pruebas de antígenos y microfilarias antes de empezar a tomar productos o cambiarlos. Una prueba positiva indica una infección preexistente. El perro deberá *siempre* someterse de nuevo a pruebas al cabo de 6 meses (Imagen 4). Una prueba positiva en esta ocasión se debería muy probablemente a una infección adquirida antes del inicio o reanudación de la terapia preventiva; sin embargo, en raras ocasiones, podría pasarse

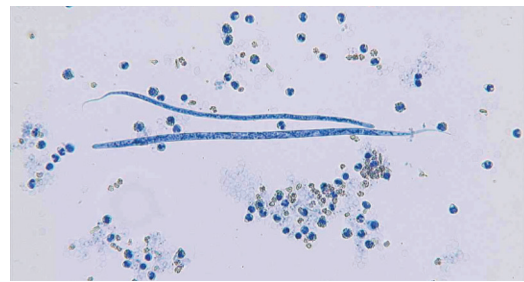


Imagen 3. *Acanthocheilonema reconditum* (arriba) y *Dirofilaria immitis* (abajo). Fotografía por cortesía de Byron Blagburn, PhD.

por alto una infección existente (p.e., un resultado falso-negativo debido principalmente a una infección con baja carga de gusanos, o de gusanos jóvenes). Las pruebas de antígenos y microfilarias deberán realizarse exactamente un año después de la fecha de la prueba inicial y posteriormente con carácter anual.

OTRAS AYUDAS PARA EL DIAGNÓSTICO

Existen métodos de pruebas adicionales de utilidad a la hora de confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad de la dirofilariosis.

Radiografía

La comprobación del estado cardiopulmonar puede ser de utilidad para evaluar el pronóstico de un paciente. La radiografía proporciona el método más objetivo de evaluar la gravedad de la enfermedad cardiopulmonar derivada de la infección de dirofilariosis. Los síntomas típicos (casi patognomónicos) de la enfermedad vascular por dirofilariosis son las dilatadas, tortuosas y a menudo truncadas ramas interlobulares e interlobulares periféricas de las arterias pulmonares, en particular en los lóbulos diafragmáticos (caudales) (Imagen 5). Estos hallazgos se acompañan de enfermedad del parénquima pulmonar en distintos grados. Los cambios más tempranos y sutiles en las arterias pulmonares se encuentran más habitualmente en la cisura caudal lateral de los lóbulos diafragmáticos pulmonares. A medida que progresan la gravedad de la infección y la cronicidad de la enfermedad, los signos de las arterias pulmonares se ven en

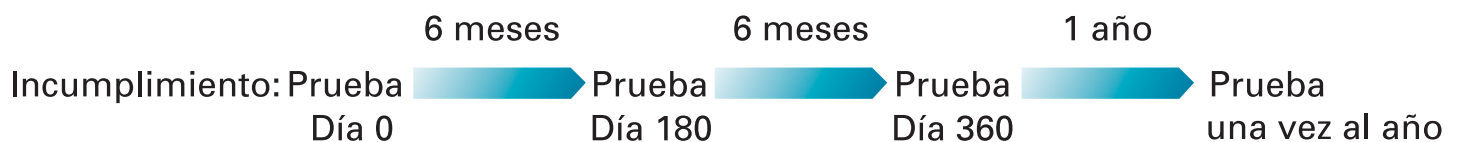


Imagen 4. El protocolo de pruebas posterior al no cumplimiento incluye tres pruebas durante el primer año, con posteriores pruebas con carácter anual.

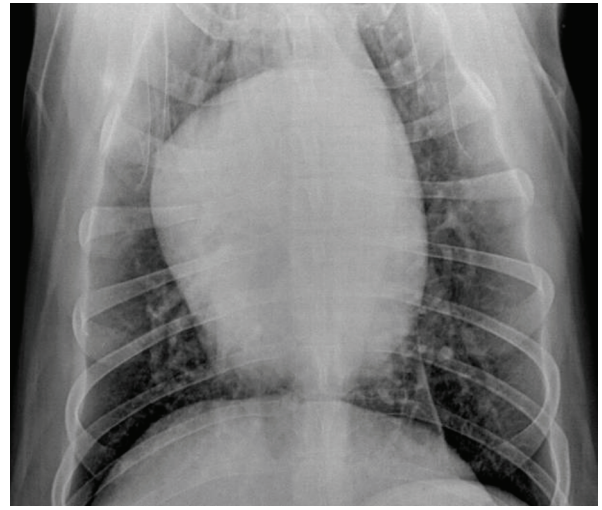
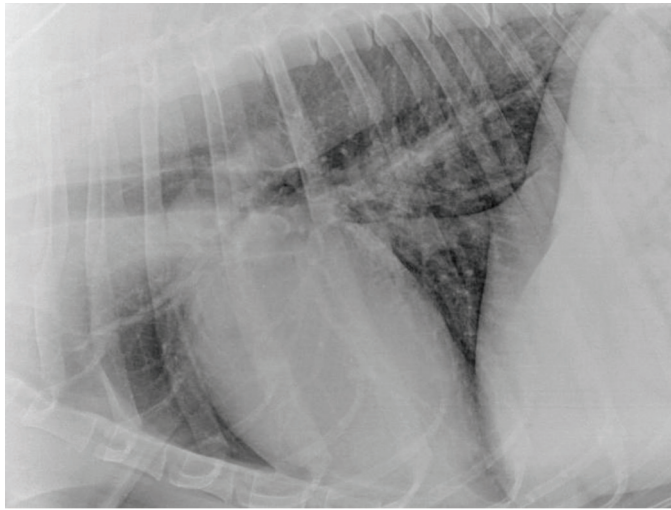


Imagen 5. Dirofilariosis moderada. Imágenes radiográficas por cortesía de C. Thomas Nelson, DVM.

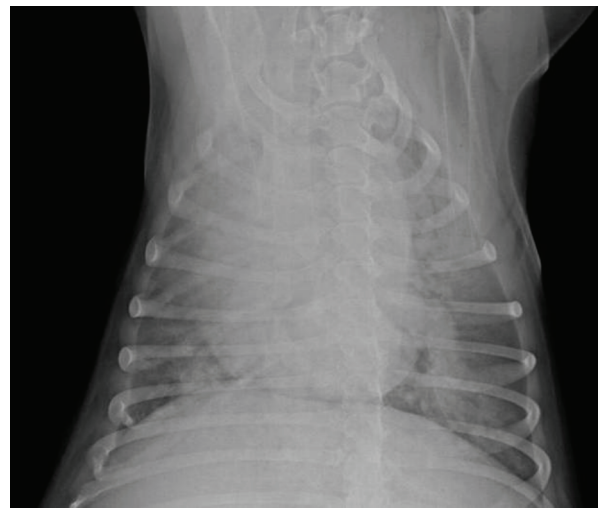
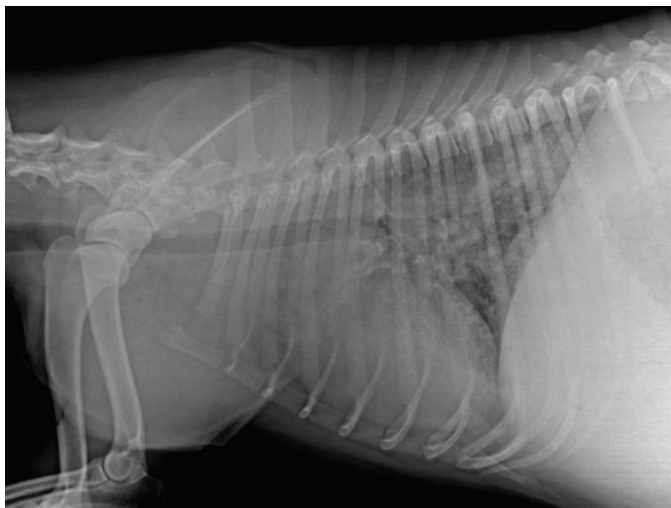


Imagen 6. Dirofilariosis grave. Imágenes radiográficas por cortesía de C. Thomas Nelson, DVM.

ramas sucesivamente más grandes (Imagen 6). En los peores casos, el corazón derecho termina por agrandarse (Bowman and Atkins, 2009; Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986).

Ecocardiografía

La pared corporal de las dirofilarias adultas es altamente ecogénica y produce imágenes características de lados paralelos con la apariencia de “signos iguales” en las que el plano de la imagen pasa a través de los bucles del parásito. La ecocardiografía puede proporcionar pruebas definitivas de dirofilariosis, además de permitir la comprobación de la anatomía cardíaca y de las consecuencias funcionales de la enfermedad (Imagen 7). Sin embargo, no es un método eficaz para hacer este diagnóstico, en particular en perros con una infección leve, debido a que los gusanos a menudo están limitados a las ramas periféricas de las arterias pulmonares, más allá del

campo de visión de la ecocardiografía. Cuando las dirofilarias son numerosas, es más probable que estén presentes en la arteria pulmonar principal, las ramas interlobares derecha y próxima izquierda, o en el interior del lado derecho del corazón, donde pueden apreciarse con facilidad. En perros con hemoglobinuria, la visualización de dirofilarias en el orificio de la válvula tricúspide proporciona una confirmación concluyente de síndrome caval (Badertscher et al, 1988; Moise, 1988; Venco et al, 2001).

EVALUACIÓN PREADULTICIDA

El número de las pruebas diagnósticas necesarias en la evaluación preadulticida varía dependiendo del estado clínico de cada paciente. Las pruebas médicas y de laboratorio escogidas solamente deberán llevarse a cabo para complementar la información obtenida a partir de un historial completo, el examen físico y las pruebas de antígenos y microfilarias.

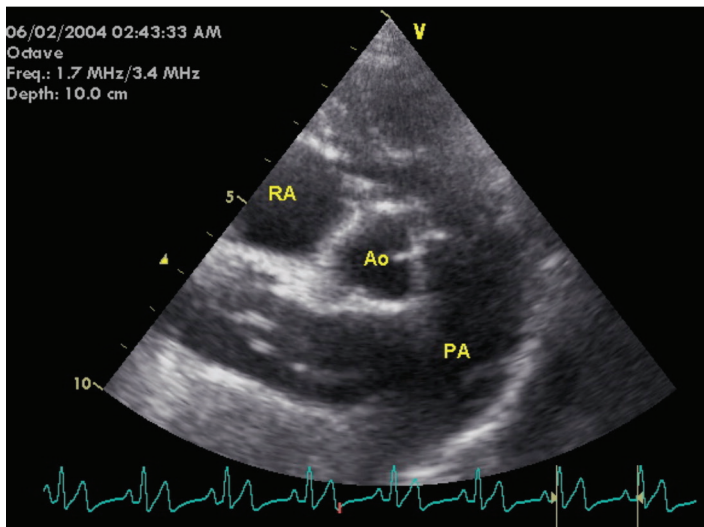


Figura 7. Imagen de electrocardiograma por cortesía de Matthew Miller, DVM.

Es importante destacar que algunos factores clave que influyen en la probabilidad de complicaciones tromboembólicas postadulticida y en el resultado del tratamiento no son fáciles de medir con los procedimientos diagnósticos estándar, incluyendo 1) el nivel de actividad del perro, 2) la extensión de la enfermedad vascular pulmonar que concurre, y 3) la gravedad de la infección (cargas de gusanos altas frente a bajas).

Niveles altos de actividad del perro es uno de los factores más significativos que pueden contribuir a la aparición de complicaciones postadulticida (Dillon et al, 1995; Fukami et al, 1998). Antes del tratamiento, deberá investigarse meticulosamente la capacidad y disposición del propietario para confinar a los perros que hayan sido tratados. Restringir la actividad es imperativo, ya que el ejercicio, la excitación y el sobrecalentamiento son presagio de complicaciones.

Las radiografías torácicas pueden ser útiles proporcionando una comprobación del estado cardiopulmonar del animal y ser de ayuda al evaluar potenciales complicaciones posteriores al tratamiento adulticida (Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986). La enfermedad tromboembólica se ve habitualmente en perros infectados que muestran signos radiográficos de grave obstrucción arterial pulmonar, en especial aquellos animales que presentan síntomas médicos (Rawlings et al, 1993b). Sin importar los hallazgos radiográficos, las dirofilarias deben ser eliminadas, no necesariamente de manera inmediata, en todos los pacientes que puedan tolerar la muerte de gusanos.

Cuanto más alto sea el número de dirofilarias muertas durante un tratamiento adulticida, más significativo será el potencial para una patología obstructiva e inflamatoria (Venco et al, 2004). Por desgracia, no hay disponible ninguna prueba (o combinación de pruebas) que determine con exactitud el número de dirofilarias presentes. Transporten una carga de gusanos baja o alta, los perros infectados pueden ser médicamente asintomáticos y presentar cambios radiográficos mínimos. Por tanto, predecir complicaciones postadulticida es difícil, incluso con un diagnóstico extenso. Uno debe siempre asumir que las complicaciones postratamiento son probables, y toda mascota infectada debe tratarse como si hubiera presente una sustancial masa de dirofilarias, ya que de lo contrario podría darse una potente y violenta reacción inmune individual a los gusanos muertos y moribundos.

Históricamente, a causa de las limitaciones financieras de algunos propietarios de mascotas y lugares de acogida de animales, se han realizado con éxito un número elevado de tratamientos adulticidas sin el beneficio de un diagnóstico exhaustivo. Si bien el diagnóstico puede ser una parte importante a la hora de definir el estado de la dirofilariosis de un individuo, cada plan debe desarrollarse teniendo en cuenta tanto al animal como a su propietario individual. No se ha establecido un protocolo fijo de investigación previo al tratamiento, de manera que se deberá siempre utilizar el juicio razonable para sopesar la necesidad, beneficio y extensión de cada procedimiento diagnóstico llevado a cabo.

Las dirofilarias adultas son un grave riesgo para nuestros pacientes caninos. Cuanto más tiempo permanecen en un animal, mayor es el daño al sistema cardiopulmonar y mayor el riesgo de enfermedad y muerte. Es probable que el tratamiento en ausencia de un diagnóstico, aunque no sea lo ideal, sea mejor que no llevar a cabo un tratamiento que es necesario.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Tratar infecciones de dirofilaria en pacientes asintomáticos o en aquellos que muestren síntomas leves no es problemático si se reduce el ejercicio. Las infecciones asociadas con dirofilariosis moderada o grave (Tabla 1) o en pacientes con enfermedad concomitante son, a menudo, un reto.

Los objetivos de cualquier tratamiento contra la dirofilariosis son los de mejorar la condición médica

Tabla 1. Resumen de indicios médicos de dirofilariosis canina

Leve	Asintomática o con tos
Moderada	Tos, intolerancia al ejercicio, sonidos pulmonares anormales
Grave	Tos, intolerancia al ejercicio, disnea, sonidos pulmonares y cardíacos anormales, hígado dilatado (hepatomegalia), síncope (pérdida temporal de la conciencia debido a la reducción del flujo sanguíneo al cerebro), ascitis (acumulación de fluido en la cavidad abdominal), muerte
Síndrome caval	Inicio repentino de letargia y debilidad graves acompañadas de hemoglobinemia y hemoglobinuria

del animal y eliminar todos los estadios de las dirofilarias (microfilarias, fases larvianas, juveniles y adultas) con un mínimo de complicaciones posteriores al tratamiento. Los perros que muestren síntomas significativos de padecer dirofilariosis deberán ser estabilizados antes de serles administrado un adulticida. Esto puede requerir la administración de glucocorticoesteroides, diuréticos, vasodilatadores, agentes inotrópicos positivos y fluidoterapia.

Es necesario conocer en profundidad la relación hospedador-parásito para gestionar de forma eficaz todos los casos. Como es de esperar, el número de gusanos está relacionado con la gravedad de la enfermedad, pero de igual importancia, si no mayor, es el nivel de actividad del perro. Estudios controlados han mostrado que perros infectados por inoculación quirúrgica de 50 dirofilarias, tras serles restringido el ejercicio, tardaron más en desarrollar enfermedad y desarrollaron una menor enfermedad vascular pulmonar que perros con 14 dirofilarias a los que se les permitió una actividad moderada (Dillon et al, 1995). Esto también fue evidente en un estudio con perros infectados de forma natural donde no había correlación entre el número de dirofilarias y la resistencia vascular pulmonar, y es indicativo de que la interacción hospedador-parásito desempeña un papel importante en la gravedad de la enfermedad (Calvert, 1986). Un estudio posterior informó de hallazgos similares en perros bajo tratamiento con melarsomina (Fukami et al, 1998).

Mientras que las dirofilarias vivas pueden provocar endarteritis e hipertrofia muscular de las paredes arteriolares, principalmente de las arterias pulmonares caudales, las dirofilarias moribundas y muertas provocan una parte significativa de la patología vista en la enfermedad clínica. A medida que los gusanos mueren ya por causas naturales o

como resultado de la administración de una terapia adulticida, se descomponen y hay fragmentos del parásito que se alojan en las arteriolas pulmonares distales y lechos capilares en los lóbulos pulmonares caudales, bloqueando el flujo de sangre. Estos fragmentos de gusano, junto con la inflamación provocada y la agregación plaquetaria, dan como resultado tromboembolismos. Durante los períodos de ejercicio o aumento de actividad, el incremento del flujo sanguíneo a estos vasos bloqueados puede ser causa de delaminación capilar, ruptura y la subsiguiente fibrosis (Case et al, 1995; Dillon et al, 1995; Hoskins et al, 1985; Rawlings et al, 1993a). Esto conduce a un aumento de la resistencia vascular pulmonar y, potencialmente, fallo del corazón derecho, e ilustra una correlación directa entre el nivel de actividad del perro y la gravedad de la enfermedad.

TERAPIA ADULTICIDA

Diclorhidrato de melarsomina

La melarsomina, administrada mediante inyección intramuscular profunda en el vientre de los músculos lumbares epaxiales (entre L3 y L5), es el único fármaco adulticida aprobado por la FDA. Puede presentarse una ligera hinchazón y algo de dolor en el lugar de la inyección durante unos cuantos días, pero esto se puede minimizar asegurándose de que la inyección se deposita en el vientre de la musculatura epaxial con una aguja recién cambiada después de haber introducido el fármaco en la jeringa, de la longitud y calibre apropiadas para el tamaño del perro y la condición de su cuerpo. Es imperativo seguir estrictamente las instrucciones del fabricante para la administración. Restringir el ejercicio durante el período de recuperación es ESENCIAL para minimizar las complicaciones cardiopulmonares (ver Tromboembolismo pulmonar).

La melarsomina no ha demostrado tener actividad contra gusanos menores de 4 meses de edad (Dzimianski et al, 1989, 1990); sin embargo, recientes datos no publicados sugieren que la melarsomina podría tener una mayor eficacia contra los gusanos juveniles de la que se creía anteriormente (McCall et al, 2010). El protocolo de dos inyecciones de melarsomina (p.e., dos inyecciones de 2,5 mg/kg de peso corporal con una separación de 24 horas) indicado en el prospecto del producto para el tratamiento de la dirofilariosis de clases 1 y 2 mata solamente alrededor del 90% de los gusanos adultos. El protocolo alternativo de tres dosis (una inyección de 2,5 mg/kg de peso corporal seguida al menos 1 mes más tarde de dos inyecciones de la misma dosis, con 24 horas de separación entre una y otra) indicado para el tratamiento de la dirofilariosis de clase 3, mata a un 98% de los gusanos (Keister et al, 1992; Vezzoni et al, 1992). Estas tasas de eficacia general reflejan el porcentaje de gusanos muertos en grupos de perros y no el porcentaje de perros sin gusanos, siendo éstas considerablemente más bajas que las tasas de eficacia general. El protocolo de tres dosis tiene la ventaja añadida de una disminución del número de complicaciones y un aumento de la seguridad, ya que cierto número de los gusanos adultos muere con la primera inyección de melarsomina y la mayoría de los gusanos restantes, si no todos, mueren con la segunda y tercera inyección.

La división en fases de la enfermedad y el uso del protocolo de dos dosis han fracasado en asegurar de forma adecuada el éxito del tratamiento. Por tanto, sin importar la gravedad de la enfermedad (con la excepción del síndrome caval), la American Heartworm Society recomienda el protocolo de tres dosis por su mayor seguridad y eficacia.

Tromboembolismo pulmonar

El tromboembolismo pulmonar es una consecuencia inevitable de una terapia adulticida exitosa y puede ser grave si la infección es severa y la enfermedad arterial pulmonar es extensa. Si se desarrollan signos de embolia (fiebre moderada, tos, hemoptisis, empeoramiento del fallo del corazón derecho), por regla general se hacen evidentes en un plazo de entre 7 y 10 días, pero ocasionalmente pueden tardar hasta 4 semanas después de haberse completado la administración del adulticida (Hirano et al, 1992). La embolia leve en áreas relativamente sanas del pulmón puede no ser clínicamente visible. Un factor fundamental a la hora de reducir el riesgo de complicaciones tromboembólicas es la ESTRUCTURA

restricción del ejercicio.

TERAPIA COMPLEMENTARIA

Esteroides

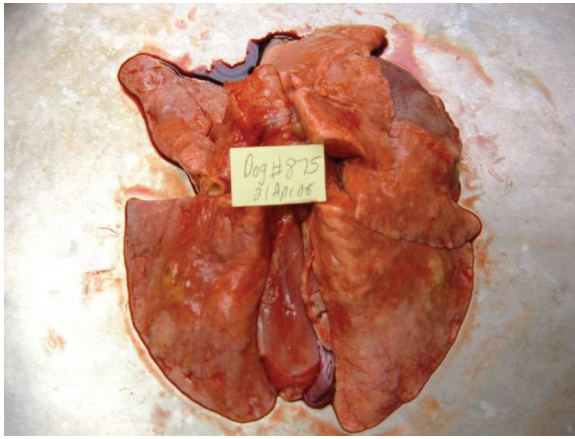
La administración de dosis antiinflamatorias menguantes de glucocorticoesteroides ayuda a controlar las señales clínicas de tromboembolismo pulmonar (Atwell and Tarish, 1995). Si bien los estudios han demostrado una disminución de la eficacia de la tiacetarsamida arsenical cuando se administran de forma simultánea glucocorticoesteroides (Rawlings et al, 1984), en un estudio no se demostró disminución alguna en la eficacia de la melarsomina al ser usada de forma conjunta con prednisona (Dzimianski et al, 2010). Los glucocorticoesteroides como la prednisona deberán usarse en áreas altamente endémicas, donde es más probable que los animales tengan cargas significativas de gusanos. La prednisona se dosifica de forma rutinaria a 0,5 mg/kg dos veces al día (BID) durante la primera semana y 0,5 mg/kg una vez al día (SID) durante la segunda semana, seguido de 0,5 mg/kg cada dos días (EOD) durante 1 ó 2 semanas más.

Antiinflamatorios no esteroideos / Aspirina

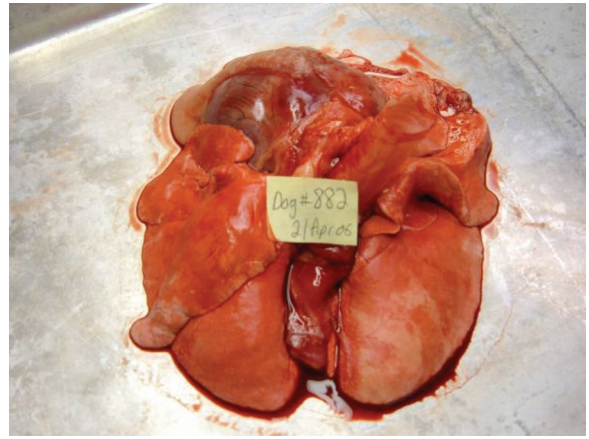
El uso empírico de aspirina por su efecto antitrombótico o para reducir la arteritis pulmonar no se recomienda en perros con infección de dirofilaria (Boudreaux et al, 1991). Se carece de pruebas convincentes de beneficio clínico y existen investigaciones que sugieren que la aspirina podría estar contraindicada.

Doxiciclina

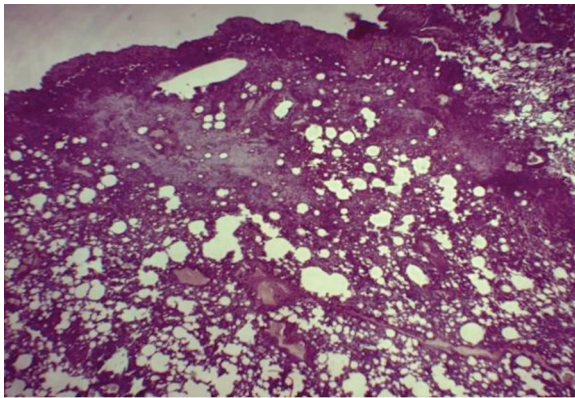
Muchas filarias, incluyendo la *Dirofilaria immitis*, albergan bacterias obligadas, intracelulares, gramnegativas y endosimbóticas pertenecientes al género *Wolbachia* (Rickettsiales) (Kozek, 2005; Taylor et al, 2005). La doxiciclina reduce los números de *Wolbachia* en todas las fases de la dirofilaria. La administración de doxiciclina durante el primer o segundo mes después de una infección experimental de dirofilariosis resultó letal para las larvas de dirofilaria en tercer y cuarto estadio (McCall et al, 2011). Además, en perros con infecciones adultas, la doxiciclina suprimió gradualmente la microfilaremia (Bazzocchi et al, 2008; McCall et al, 2008a). Las microfilarias de perros tratados con doxiciclina que fueron ingeridas por mosquitos se desarrollaron hasta larvas en tercer estadio que parecían normales tanto de aspecto como de motilidad, sin embargo, estas larvas no tuvieron la capacidad de



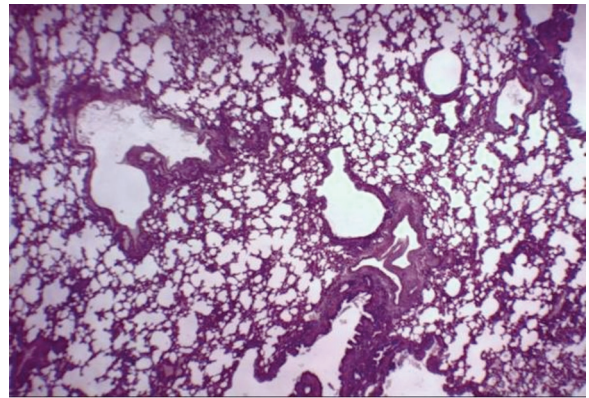
Solo melarsomina



Ivermectina / Doxiciclina / Melarsomina



Solo melarsomina



Ivermectina / Doxiciclina / Melarsomina

Imagen 8. Patología pulmonar asociada con la muerte de dirofilarias en perros infectados experimentalmente de dirofilariosis con tratamiento previo a base de ivermectina y doxiciclina antes de recibir inyecciones de melarsomina. Fotografías por cortesía de John McCall, PhD y Laura Kramer, DVM, PhD.

desarrollarse a gusanos adultos, reduciendo así el riesgo de selección en subpoblaciones resistentes (McCall et al, 2008a, 2014b).

Se ha relacionado también a las *Wolbachia* como un componente en la patogénesis de enfermedades de filarias, posiblemente a través de sus metabolitos (Bouchery et al, 2013; Kramer et al, 2005). Estudios recientes han demostrado que una proteína de superficie principal de la *Wolbachia* (WSP) induce una respuesta IgC específica en los hospedadores con infección de *D immitis* (Kramer et al, 2005). Se ha planteado la hipótesis de que la *Wolbachia* podría contribuir a la inflamación pulmonar y renal a través de su proteína de superficie WSP. Los estudios han demostrado que perros infectados de dirofilariosis experimentalmente, habiendo recibido tratamiento previo a base de ivermectina y doxiciclina antes de recibir inyecciones de melarsomina, tuvieron menor patología pulmonar asociada con la muerte de dirofilarias (Imagen 8) (Kramer et al, 2011; McCall et al, 2008a).

Cuando se añade a un protocolo de tratamiento de la dirofilariosis, la doxiciclina deberá darse antes de la administración de melarsomina, con objeto de que los organismos *Wolbachia* y sus metabolitos se hayan reducido o desaparecido cuando los gusanos mueran y se fragmenten. La doxiciclina se administra a 10 mg/kg BID durante 4 semanas. La doxiciclina ha demostrado eliminar más del 95% de los organismos *Wolbachia* en la filaria *Wuchereria bancrofti*, dando como resultado amicrofilaremia durante un período de 12 meses (Hoerauf et al, 2003). Estos datos sugieren la ausencia de *Wolbachia*, o al menos unos números muy bajos, ya que el organismo es necesario para la embriogénesis. En *D immitis* (adultas y microfilarias) los datos sugieren que los números de *Wolbachia* permanecen bajos durante al menos 12 meses después de la administración de doxiciclina (Rossi et al, 2010).

La minociclina ha demostrado ser altamente efectiva eliminando organismos *Wolbachia* del

nemátodo filaria *Onchocerca gutturosa* (Townson et al, 2006). No hay estudios llevados a cabo con *D immitis* publicados, pero los datos farmacológicos e informes incidentales disponibles sugieren que ésta es una alternativa viable si no es posible disponer de doxiciclina. El régimen de dosificación es el mismo que el de la doxiciclina.

Lactonas macrocíclicas

Es muy probable que un perro que haya dado positivo de dirofilariosis albergue dirofilarias cuyas edades vayan de menos de 1 mes hasta los 7 años. La incompleta eficacia de la melarsomina contra gusanos adultos jóvenes podría suponer un problema al intentar alcanzar el objetivo de eliminar todos los gusanos. La brecha en la susceptibilidad entre las lactonas macrocíclicas y la melarsomina se demuestra en la Imagen 9.

La brecha en la susceptibilidad puede minimizarse administrando un fármaco preventivo de lactona macrocíclica durante los dos meses previos a la administración de melarsomina. Esto reducirá nuevas infecciones, eliminará las larvas susceptibles existentes y permitirá que los gusanos de mayor edad (2 y 4 meses) maduren hasta llegar a un punto en el que sean más susceptibles a la melarsomina. La reducción de la brecha en la susceptibilidad puede también potenciarse con el uso simultáneo de doxiciclina durante 30 días, ya que esto, en esencia, eliminará todas las larvas en desarrollo durante los primeros 60 días de infección.

Las lactonas macrocíclicas administradas como microfilaricidas pueden provocar una rápida

disminución del número de microfilarias y deberá usarse con precaución en perros con altos números microfilaricos. Un tratamiento previo con antihistamínicos y glucocorticoesteroides minimizará las reacciones potenciales. El uso de moxidectina tópica está ahora aprobado por la FDA para la eliminación de microfilarias en perros con presencia positiva de dirofilariosis. No se observaron reacciones adversas a causa de altos números microfilaricos en los estudios en laboratorio o sobre el terreno llevados a cabo para la autorización del registro (McCall et al, 2014).

Lactonas macrocíclicas / Doxiciclina

Lactonas macrocíclicas seleccionadas, junto con la doxiciclina, suprimen individualmente la embriogénesis y debilitan a las dirofilarias adultas. Como se ha mencionado anteriormente, la doxiciclina reduce los niveles de *Wolbachia* en todas las fases de la dirofilaria. Los estudios han demostrado que la administración de doxiciclina, en combinación con ivermectina, proporcionaba una actividad adulticida más rápida que aquella lograda solamente con ivermectina, además de reducir los números de *Wolbachia* de manera más eficiente que con el uso único de doxiciclina (Bazzocchi et al, 2008). Informes puntuales sobre otras lactonas macrocíclicas con propiedades adulticidas sugieren resultados similares, pero no se han publicado estudios que lo confirmen.

En casos en los que la terapia arsénica no sea posible o está contraindicada, podría considerarse el uso de un fármaco preventivo de administración mensual junto con doxiciclina a 10 mg/kg BID

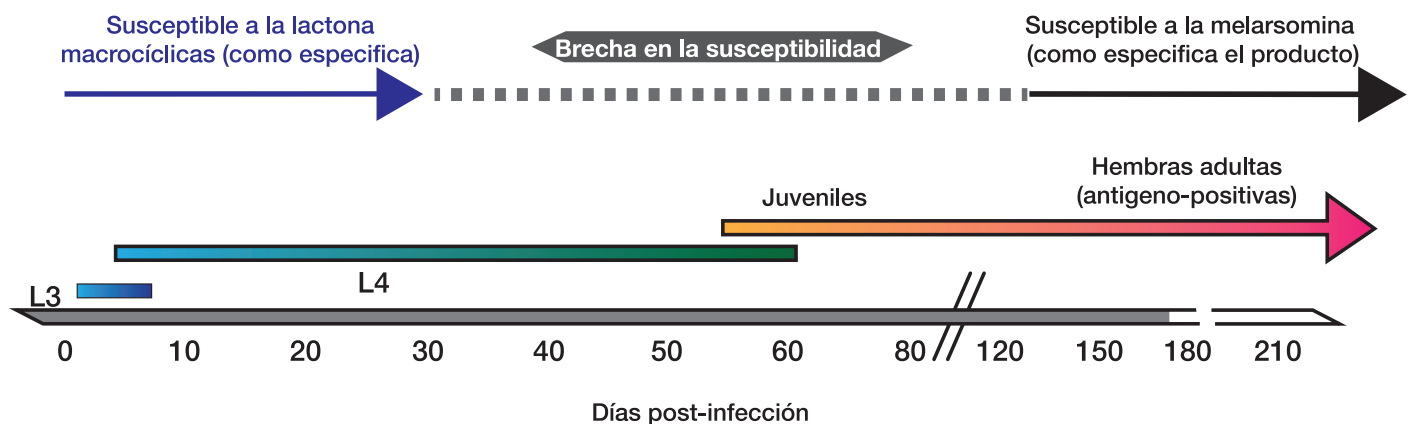


Imagen 9. Línea de tiempo del desarrollo de la *D immitis*, mostrando períodos de susceptibilidad a las lactonas macrocíclicas y la melarsomina. La línea de puntos representa la "brecha en el tratamiento", cuando la *D immitis* no se considera susceptible a ninguno de los dos tratamientos. De Merial Limited, Duluth, GA. ©2008. Todos los derechos reservados.

durante un período de 4 semanas. Deberá realizarse una prueba de antígenos cada 6 meses y no se considerará que el perro está limpio hasta haberse obtenido dos pruebas consecutivas de NAD (sin antígenos detectados) de antígenos de dirofilaria, realizadas con 6 meses de diferencia entre una y otra. Si el perro sigue siendo antígeno positivo después de un año, se repetirá la terapia de doxiciclina. El ejercicio deberá restringirse estrictamente durante la duración del proceso de tratamiento.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO RECOMENDADO POR LA AHS

La AHS recomienda un enfoque multimodal al tratamiento de la dirofilariosis basado en la información que se presenta más abajo y se describe en el siguiente ejemplo de protocolo de gestión (Tabla 2) (Nelson, 2012).

Un estudio retrospectivo de casos clínicos comparando el protocolo listado en la Tabla 2 con un protocolo similar sin doxiciclina mostró una disminución de las complicaciones respiratorias y las tasas de mortalidad cuando la doxiciclina estaba incluida (Nelson and Sellers, 2013).

EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DE DIROFILARIAS ADULTAS

Síndrome caval (Hemoglobinuria dirofilárica)

El síndrome caval se desarrolla de forma aguda en algunos perros con infección severa cuando las dirofilarias adultas obstruyen parcialmente el flujo de sangre a través de la válvula tricúspide e interfieren también con el cierre de la válvula. Los rasgos característicos del síndrome son la congestión pasiva grave del hígado, un áspero murmullo sistólico de regurgitación tricuspídea y pulsaciones yugulares. El diagnóstico se basa en el repentino inicio de una letargia severa, disnea, las membranas mucosas pálidas y debilidad, acompañadas de hemoglobinemia y hemoglobinuria (Atwell and Buoro, 1988; Kitagawa et al, 1986; Venco, 1993). El síndrome caval puede confirmarse de forma concluyente mediante la visualización ecocardiográfica de dirofilarias en el interior del orificio tricúspide y la vena cava posterior (Imagen 10) (Atkins et al, 1988). La evolución clínica suele terminar con resultado fatal en un plazo de 2 días en caso de no llevarse a cabo con prontitud la extracción quirúrgica de los gusanos.

La extracción quirúrgica de gusanos en el atrio derecho y el orificio de la válvula tricúspide puede realizarse utilizando sedación leve (puede no ser necesaria), anestesia local y un fórceps de tipo caimán ya rígido o flexible o un cepo de recuperación intravascular introducido preferentemente por la vena yugular externa derecha (Yoon et al, 2013). Empleando guía fluoroscópica de estar disponible, deberá seguir pasándose el instrumento hasta que ya no puedan recuperarse más gusanos (Imagen 11) (Ishihara et al, 1988; Jackson et al, 1977). Inmediatamente después de una operación exitosa, el murmullo deberá ser más suave o haber desaparecido, y en un plazo de entre 12 a 24 horas deberá haber desaparecido la hemoglobinuria. Puede ser necesaria una terapia de fluidos en perros hipovolémicos, críticamente enfermos, para restaurar la función hemodinámica y renal. En el plazo de unas cuantas semanas después de restablecerse de la operación, se recomienda el uso de quimioterapia adulticida para eliminar todo gusano restante, en particular si muchos siguen siendo visibles ecocardiográficamente.

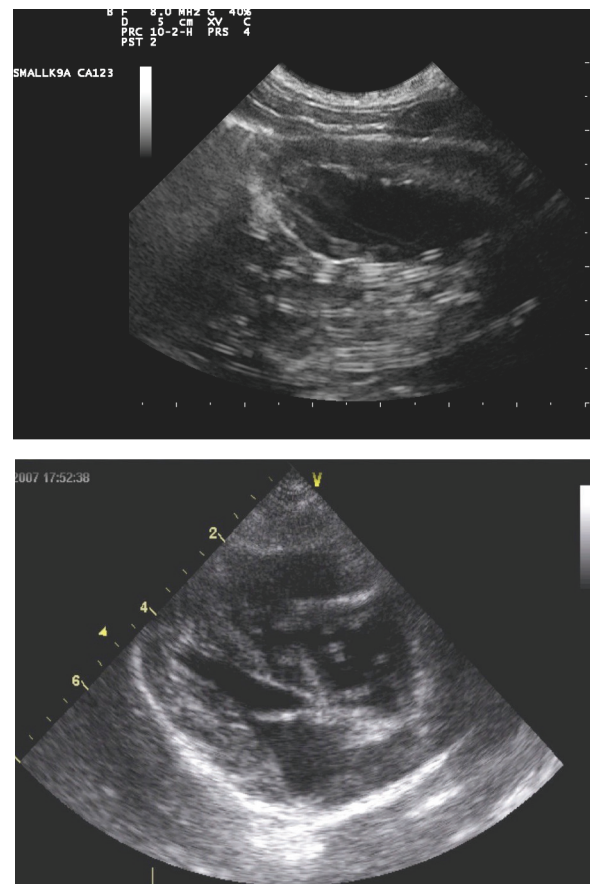


Imagen 10. Síndrome caval. Imágenes de ecocardiograma por cortesía de Stephen Jones, DVM (*arriba*) y Matthew Miller, DVM (*abajo*).

Tabla 2. Protocolo de gestión recomendado por la AHS

Día	Tratamiento
Día 0	<p>Perro diagnosticado y verificado como positivo de dirofilariosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de antígenos positiva (Ag) verificada con prueba de microfilarias (MF) • De no detectarse microfilarias, confirmar con una 2ª prueba de Ag de un fabricante distinto <p>Iniciar la restricción del ejercicio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuanto más pronunciados sean los síntomas, más estricta deberá ser la restricción del ejercicio <p>Si el perro es sintomático:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estabilizar con la terapia apropiada y cuidados de enfermería • Prescripción de prednisona a 0,5 mg/kg BID 1ª semana, 0,5 mg/kg SID 2ª semana, 0,5 mg/kg EOD 3ª y 4ª semanas
Día 1	<p>Administrar fármaco preventivo con la dirofilariosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si se detectan microfilarias, pretratar con antihistamínico y glucocorticoesteroide, si no está recibiendo ya prednisona, para reducir el riesgo de anafilaxis • Observar posibles signos de reacción durante al menos 8 horas
Día 1–28	<p>Administrar doxiciclina 10 mg/kg BID durante 4 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduce la patología asociada con las dirofilarias muertas • Interrumpe la transmisión de dirofilarias
Día 30	<p>Administrar fármaco preventivo con la dirofilariosis.</p>
Día 60	<p>Administrar fármaco preventivo con la dirofilariosis.</p> <p>Primera inyección de melarsomina 2,5 mg/kg intramuscular (IM)</p> <p>Prescribir prednisona a 0,5 mg/kg BID 1ª semana, 0,5 mg/kg SID 2ª semana, 0,5 mg/kg EOD 3ª y 4ª semanas</p> <p>Disminuir aún más el nivel de actividad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Restricción de jaula/correa cuando se use el jardín
Día 90	<p>Administrar fármaco preventivo con la dirofilariosis.</p> <p>Segunda inyección de melarsomina 2,5 mg/kg IM</p>
Día 91	<p>Tercera inyección de melarsomina 2,5 mg/kg IM</p> <p>Prescribir prednisona a 0,5 mg/kg BID 1ª semana, 0,5 mg/kg SID 2ª semana, 0,5 mg/kg EOD 3ª y 4ª semanas</p> <p>Seguir restringiendo el ejercicio entre las 6 y 8 semanas posteriores a las últimas inyecciones de melarsomina.</p>
Día 120	<p>Prueba en busca de presencia de microfilarias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • De resultar positiva, tratar con un microfilaricida y repetir la prueba 4 semanas después <p>Establecer una prevención de la dirofilariosis durante todo el año.</p>
Día 271	<p>Prueba de antígenos 6 meses después de su conclusión; chequear en busca de microfilarias.</p>

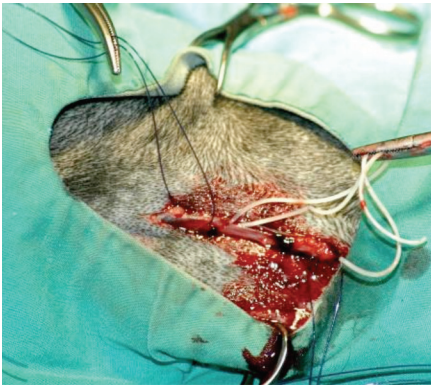
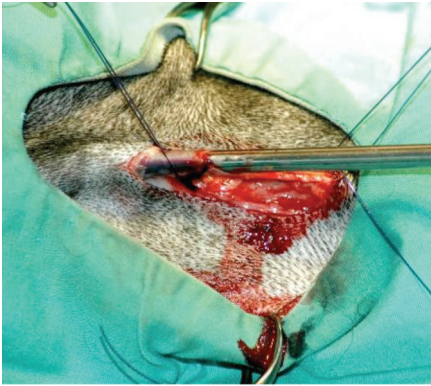
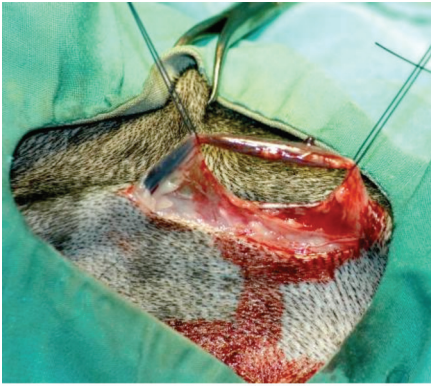


Imagen 11. Extracción quirúrgica de gusanos. Fotografías por cortesía de C. Thomas Nelson, DVM.

Infecciones arteriales pulmonares

Puede accederse a la arteria pulmonar principal y a las ramas lobulares con un fórceps del tipo caimán con ayuda de guía fluoroscópica. Con esta técnica, la mortalidad intraoperatoria es muy baja. La tasa general de supervivencia y recuperación de los perros con alto riesgo de tromboembolismo pulmonar aumenta de manera significativa extrayendo físicamente tantos gusanos como sea posible antes de iniciar la terapia adulticida (Morini et al, 1998). Cuando sea posible, la extracción de gusanos es el procedimiento preferido para la mayoría de los perros con infección severa y alto riesgo. No obstante, antes de elegir este método de tratamiento, deberá realizarse una visualización ecocardiográfica del corazón derecho y las arterias pulmonares para determinar que haya un número suficiente de gusanos en lugares accesibles.

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Administración de lactona macrocíclica a largo plazo

NO SE RECOMIENDAN los métodos de eliminación lenta consistentes en la administración mensual continua de dosis profilácticas de cualquier lactona macrocíclica. Si bien es eficaz reduciendo el período de vida de las dirofilarias jóvenes y adultas, parece ser que cuanto más viejos son los gusanos, menor susceptibilidad presentan, tardando más en morir. Se ha demostrado que el efecto adulticida de las lactonas macrocíclicas precisa más de 2 años de administración continua antes de que el 95% de las dirofilarias adultas hayan sido eliminadas, y se desconoce con este enfoque el plazo de restricción rígida del ejercicio (McCall et al, 2001). A lo largo de este período, la infección persistiría y la patología seguiría progresando (Rawlings et al, 2001). Otra importante preocupación al utilizar lactonas macrocíclicas en la monoterapia de perros con resultado positivo de dirofilariosis como terapia autónoma es el potencial para la selección de subpoblaciones resistentes de dirofilarias (Bowman, 2012; Geary et al, 2011).

Terapias herbales

Ninguna terapia "natural" o herbal ha demostrado ser una prevención o tratamiento seguro o efectivo de la dirofilariosis.

CONFIRMACIÓN DE EFICACIA ADULTICIDA

Una mejora clínica es posible sin haber eliminado las dirofilarias adultas por completo. Los gusanos que sobreviven al tratamiento adulticida son, invariablemente, hembras productoras de antígenos. La mayoría de los perros microfilarémicos con infecciones hembra unisex postadulticida se vuelven ocultos en un plazo de entre 6 y 9 meses, con o sin tratamiento microfilaricida, y en particular si fueron tratados con doxiciclina y han seguido tratamiento preventivo de lactona macrocíclica durante y después de la terapia adulticida (Grandi et al, 2010; McTier et al, 1994). En consecuencia, la mejoría clínica y la limpieza exitosa de microfilarias en la sangre no sirven para verificar un efecto adulticida completo. La recurrencia de microfilaremia 6 meses después puede deberse a una eliminación incompleta de los gusanos adultos, a la maduración de gusanos inmaduros si no se administró un

fármaco preventivo durante la terapia adulticida o a una nueva infección a causa de una interrupción de la quimioprofilaxis.

La prueba de antígenos de dirofilaria es el método más fiable de confirmación de la eficacia de una terapia adulticida. Si todos los gusanos hembra adultos han muerto, el antígeno de dirofilaria deberá hacerse indetectable a los 6 meses después de finalizado el tratamiento (Maxwell et al, 2014; McTier et al, 1994). Sin embargo, este único resultado no certifica que el perro sea negativo de dirofilarias, ya que pueden haber presentes en el perro larvas y/o dirofilarias juveniles, y estos gusanos jóvenes estar produciendo una cantidad de antígenos insuficiente para provocar un resultado positivo de la prueba. Esto es de una importancia crítica si no se administró una lactona macrocíclica antes de la terapia adulticida, o se inició de forma simultánea a esta. Si un perro con positivo de dirofilariosis es tratado de forma inmediata con un adulticida y no se administra una lactona macrocíclica hasta 3 ó 4 semanas después de la última dosis de adulticida, el perro debería dar un resultado negativo en la prueba de antígenos 7 meses después de la dosis inicial de lactona macrocíclica antes de considerársele limpio de gusanos adultos. Puesto que los gusanos adultos siguen muriendo durante más de un mes después de la administración del adulticida, a los perros que sigan siendo antigenémicos en cualquier momento antes de los 6 meses posteriores al tratamiento se les deberá permitir más tiempo para eliminar el antígeno antes de considerarse tratarles de nuevo.

ELIMINACIÓN DE MICROFILARIAS

Las lactonas macrocíclicas administradas como microfilaricidas pueden provocar una rápida disminución del número de microfilarias y deberá usarse con precaución en perros con una elevada microfilaremia. Ante cargas altas de microfilarias, se aconseja el tratamiento previo con antihistamínicos y glucocorticoesteroides para minimizar posibles reacciones (Bowman and Atkins, 2009). La moxidectina tópica está aprobada por la FDA para eliminar microfilarias (McCall et al, 2014). No se observaron reacciones adversas a causa de altos números de microfilarias en los estudios en laboratorio o sobre el terreno llevados a cabo para la aprobación de lo que se afirma en la etiqueta.

Históricamente, el tratamiento filaricida se llevaba habitualmente a cabo entre 3 semanas y un mes después de la terapia adulticida, al pensarse que a menudo eran necesarios varios tratamientos semanales para eliminar por completo las microfilarias en circulación (McCall et al, 2008b). Los protocolos actuales que utilizan doxiciclina en combinación con dosis preventivas regulares de lactonas macrocíclicas han eliminado, en esencia, la necesidad de eliminación postadulticida de las microfilarias (Bazzocchi et al, 2008; McCall et al, 2008a). La administración de una lactona macrocíclica siempre deberá iniciarse tan pronto como se le diagnostique al perro una infección de dirofilarias. La inclusión de doxiciclina en el protocolo de tratamiento como se ha descrito anteriormente acelera la eliminación de microfilarias.

Cuando la eliminación de microfilarias se lleve a cabo en el transcurso de la quimioprofilaxis contra las dirofilarias, en los perros tratados con adulticida deberá realizarse una prueba de microfilarias en el momento en que se realice la prueba de antígenos a los 6 meses del tratamiento. Controlar la expansión de dirofilarias conlleva disminuir los reservorios microfilarémicos de infección en las poblaciones de perros, y los beneficios de hacer esto han sido previamente citados (ver QUIMIOPROFILAXIS CONTRA LA DIROFILARIA).

CIRUGÍAS OPCIONALES EN PERROS CON DIROFILARIAS

Los veterinarios se enfrentan frecuentemente a la decisión de si deben realizar un procedimiento opcional, como una castración o esterilización, en un perro con resultado positivo de dirofilariosis. Un estudio ha demostrado que no hay un aumento de complicaciones perioperativas en los perros positivos de dirofilariosis asintomáticos, o con síntomas leves, de padecer dirofilariosis (Peterson et al, 2014). Deberán evitarse los procedimientos quirúrgicos opcionales en aquellos perros que muestren síntomas de una enfermedad más avanzada y se deberá iniciarse un tratamiento siguiendo el protocolo de la Tabla 2. La cirugía puede practicarse 6 meses después del tratamiento adulticida si el perro se ha recuperado lo suficiente.

REFERENCIAS

- Abraham D, Grieve RB. Genetic control of murine immune responses to larval *Dirofilaria immitis*. *J Parasitol*. 1990;76:523-528.
- Abraham D, Grieve RB, Mika-Grieve M. *Dirofilaria immitis*: surface properties of third- and fourth-stage larvae. *Exp Parasitol*. 1988;65:157-167.
- Atkins CE. Comparison of results of three commercial heartworm antigen test kits in dogs with low heartworm burdens. *J Am Vet Med Assoc*. 2003;222:1221-1223.
- Atkins CE, Keene BW, McGuirk SM. Pathophysiologic mechanism of cardiac dysfunction in experimentally induced heartworm caval syndrome in dogs: an echocardiographic study. *Am J Vet Res*. 1988;49:403-410.
- Atwell RB, Buoro IJB. Caval syndrome. In Boreman PFL, Atwell RB (eds): *Dirofilariasis*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1988, pp 191-203.
- Atwell RB, Tarish JH. The effect of oral, low-dose prednisolone on the extent of pulmonary pathology associated with dead *Dirofilaria immitis* in a canine lung model. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 103-111.
- Badertscher RR, Losonsky JM, Paul AJ, Kneller SK. Two-dimensional echocardiography for diagnosis of dirofilariasis in nine dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1988;193:843-846.
- Bazzocchi C, Mortarino M, Grandi G, et al. Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. *Int J Parasitol*. 2008;38:1401-1410.
- Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007;7:76-85.
- Blagburn BL, Bowles J, Loechel R, et al. Evidence of genetic selection following treatment of a heartworm-infected, microfilaremic dog with increasing dosages of ivermectin. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013, p 64.
- Blagburn BL, Dillon AR, Arther RG, et al. Comparative efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the MP3 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol*. 2011;176:189-194.
- Blagburn BL, Dillon R, Prichard, R, et al. Characterization of heartworm prevention failures in the central United States. In *Proceedings of the 13th Triennial Heartworm Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010, p 27.
- Blagburn BL, Dillon AR, et al. Comparative efficacy of four commercially available preventive products against JYD-34 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. In *Heartworms Today: Proceedings of the 2013 Triennial Symposium*, New Orleans, LA. American Heartworm Society, 2013.
- Blagburn B, Vaughan J, et al. Evaluation of susceptibility of heartworm (*Dirofilaria immitis*) biotypes to macrocyclic lactones using microfilariae-based single-dose and dose-mortality regression assays. *Proceedings of the AAVP 56th Annual Meeting*, St Louis, MO, 2011.
- Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, et al. The symbiotic role of *Wolbachia* in Onchocercidae and its impact on filariasis. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:131-140.
- Boudreaux M, Dillon AR, Ravis WR, et al. Effects of treatment with aspirin or aspirin/dipyridamole combination in heartworm negative, heartworm infected, and embolized heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res*. 1991;52(12):1992-1999.

- Bourguinat C, Keller K, Bhan A, et al. Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the AAVP 56th Annual Meeting*, St. Louis, MO, 2011a, p 108.
- Bourguinat C, Keller K, Prichard RK, Geary TG. Genetic polymorphism in *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol*. 2011b;176:368-373.
- Bowman DD. Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasites Vectors*. 2012;5:138.
- Bowman DD, Atkins CE. Heartworm biology, treatment, and control. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2009;39:1127-1158.
- Bowman DD, Lee ACY, Harrington LC, et al. Testing the efficacy of an injectable moxidectin formulation (ProHeart® 6) against a field isolate of canine heartworm. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Bowman DD, Little SE, Lorentzen L, et al. Prevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in the United States: Results of a national clinic-based serologic survey. *Vet Parasitol*. 2009;160:138-148.
- Calvert CA. Treatment of heartworm disease with associated severe pulmonary arterial disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '86*, New Orleans. American Heartworm Society, 1986, pp 125-129.
- Calvert CA, Rawlings CA. Canine heartworm disease. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 519-549.
- Case JL, Tanner PA, Keister DM, Meo NJ. A clinical field trial of melarsomine dihydrochloride (RM340) in dogs with severe (class 3) heartworm disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 243-250.
- Christensen BM, Hollander AL. Effect of temperature on vector parasite relationships of *Aedes trivittatus* and *Dirofilaria immitis*. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington*. 1978;45:115-119.
- Christensen BM, Rowley WA. Observations on the laboratory biology and maintenance of *Aedes trivittatus*. *Mosquito News*. 1978;38:9-14.
- Courtney CH. Predicting heartworm burdens with a heartworm antigen test kit. *JAAHA*. 1987;23:387-390.
- Courtney CH, Cornell JA. Evaluation of heartworm immunodiagnostic tests. *J Am Vet Med Assoc*. 1990;197:724-729.
- Courtney CH, Zeng Q-Y. Comparison of heartworm antigen test kit performance in dogs having low heartworm burdens. *Vet Parasitol*. 2001;96:317-322.
- Darsie R Jr, Ward R. *Identification and Geographical Distribution of the Mosquitoes of North America, North of Mexico*. University Press of Florida, Gainesville, FL, 2005.
- Dillon AR, Brawner WR, Hanrahan L. Influence of number of parasites and exercise on the severity of heartworm disease in dogs. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, p 113.
- Dillon AR, Warner AE, Molina RM. Pulmonary parenchymal changes in dogs and cats after experimental transplantation of dead *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 97-101.
- Dzimianski MT, McCall JW, Mansour AM. The effect of prednisone on the efficacy of melarsomine dihydrochloride against adult *Dirofilaria immitis* in experimentally infected beagles. In *State of the Heartworm '10 Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010.

- Dzimianski MT, McCall JW, McTier TL, Raynaud JP. Efficacy of RM 340 compared with thiacetarsamide judged by objective criteria. 1. Controlled laboratory tests in canine models. In *Proceedings of the AAVP 35th Annual Meeting*. San Antonio, TX, 1990, p 51.
- Dzimianski MT, McTier TL, McCall JW, Raynaud JP. Assessment of filaricidal activity of a new filaricide (RM 340) against immature and adult heartworms using experimental canine models. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '89*, Washington, DC. American Heartworm Society, 1989, pp 147-153.
- Ernst J, Slocombe JOD. The effect of low temperature on developing *Dirofilaria immitis* larvae in *Aedes triseriatus*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '83*, Orlando, FL. American Heartworm Society, 1983, pp 1-4.
- Evans CC. An *in vitro* bioassay for measuring anthelmintic susceptibility in *Dirofilaria immitis*. Thesis for Master of Science Degree. University of Georgia, Athens, GA, 2011.
- Fortin JF, Slocombe JOD. Temperature requirements for the development of *Dirofilaria immitis* in *Aedes triseriatus* and *Ae. vexans*. *Mosquito News*. 1981;41:625-633.
- Fukami N, Hagio M, Okano S, Watanabe S. Influence of exercise on recovery of dogs following heartworm adulticide treatment with melarsomine. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 225-227.
- Geary TG, Bourguinat C, Prichard RK. Evidence for macrocyclic lactone anthelmintic resistance in *Dirofilaria immitis*. *Topics Companion Anim Med*. 2011;26:186-192.
- Georgi JR, Georgi ME. Heartworms and other filarids. In *Canine Clinical Parasitology*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1992, pp 192-198.
- Gjullin CM, Yates WW, Stage HH. Studies on *Aedes vexans* (Meig.) and *Aedes sticticus* (Meig.) floodwater mosquitoes in the lower Columbia River Valley. *Ann Entomol Soc Am*. 1950;43:262-275.
- Grandi G, Quintavalla C, Mavropoulou A, et al. A combination of doxycycline and ivermectin is adulticidal in dogs with naturally acquired heartworm disease (*Dirofilaria immitis*). *Vet Parasitol*. 2010;169:347-351.
- Grieve RB, Knight DH. Anti-*Dirofilaria immitis* antibody levels before and after anthelmintic treatment of experimentally infected dogs. *J Parasitol*. 1985;71:56-61.
- Guerrero J, McCall JW, Genchi C, et al. Recent advances in heartworm disease. *Vet Parasitol*. 2004;125:105-130.
- Hinman EH, Hurlbut HS. A study of winter activities and hibernation of *Anopheles quadrimaculatus* in the Tennessee Valley. *Am J Trop Med Hyg*. 1940;20:431-446.
- Hirano Y, Kitagawa H, Sasaki Y. Relationship between pulmonary arterial pressure and pulmonary thromboembolism associated with dead worms in canine heartworm disease. *J Vet Med Sci*. 1992;54:897-904.
- Hoerauf A, Mand S, Fischer K, et al. Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis-depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wuchereria bancrofti* and stop of microfilaria production. *Med Microbiol Immunol*. 2003;192:211-216.
- Hoskins JD, Hribernik TN, Kearney MT. Complications following thiacetarsamide sodium therapy in Louisiana dogs with naturally-occurring heartworm disease. *Cornell Vet*. 1985;75:531-539.
- Ishihara K, Kitagawa H, Ojima M, et al. Clinicopathological studies on canine dirofilarial hemoglobinuria. *Jap J Vet Sci*. 1978;40:525-537.
- Ishihara K, Kitagawa H, Sasaki Y. Efficacy of heartworm removal in dogs with dirofilarial hemoglobinuria using flexible alligator forceps. *Jap J Vet Sci*. 1988;50:739-745.

- Jackson RF. The venae cavae syndrome. In *Proceedings of the Heartworm Symposium 1974*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1974, pp 48-50.
- Jackson RF, Seymour WG, Growney PJ, Otto GF. Surgical treatment of the caval syndrome of canine heartworm disease. *J Am Vet Med Assoc.* 1977;171:1065-1069.
- Kaminsky R, Lizundia R, Blagburn B, et al. Efficacy studies in dogs demonstrate resistance of *Dirofilaria* against ivermectin and other macrocyclic lactones. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Kartman L. Factors influencing infection of the mosquito with *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Exp Parasitol.* 1953;2:27-78.
- Keister DM, Dzimianski MT, McTier TL, et al. Dose selection and confirmation of RM 340, a new filaricide for the treatment of dogs with immature and mature *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*, Austin, TX. American Heartworm Society, 1992, pp 225-229.
- Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K. Clinical studies on canine *dirofilarial hemoglobinuria*: relationship between the presence of heartworm mass at the tricuspid valve orifice and plasma hemoglobin concentration. *Jap J Vet Sci.* 1986;48:99-103.
- Knight DH, Lok JB. Seasonality of heartworm infection and implications for chemoprophylaxis. *Clin Tech Small Anim.* 1998;13:77-82.
- Knott J. A method for making microfilarial surveys on day blood. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1939;33:191-196.
- Kotani T, Powers KG. Developmental stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *Am J Vet Res.* 1982;43:2199-2206.
- Kozek WJ. What is new in the *Wolbachia/Dirofilaria* interaction. *Vet Parasitol.* 2005;133(2-3):127-132.
- Kozek WJ, Vazquez AE, Gonzalez C Jr, et al. Prevalence of canine filariae in Puerto Rico and the Caribbean. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995.
- Kramer L, Grandi G, Passeri B, et al. Evaluation of lung pathology in *Dirofilaria immitis* – Experimentally infected dogs treated with doxycycline or a combination of doxycycline and ivermectin before administration of melarsomine dihydrochloride. *Vet Parasitol.* 2011;176:357-360.
- Kramer L, Simon F, Tamarozzi F, et al. Is *Wolbachia* complicating the pathological effects of *Dirofilaria immitis* infections? *Vet Parasitol.* 2005;133(2-3):133-136.
- Kramer LH, Tamarozzi F, Morchón R, et al. Immune response to and tissue localization of the *Wolbachia* surface protein (WSP) in dogs with natural heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 2005;106:303-308.
- Kume S, Itagaki S. On the life-cycle of *Dirofilaria immitis* in the dog as the final host. *Br Vet J.* 1955;111:16-24.
- Lee ACY, Bowman DD, Lucio-Forster A, et al. Evaluation of a new in-clinic method for the detection of canine heartworm antigen. *Vet Parasitol.* 2011;177:387-391.
- Lichtenfels JR, Pilitt PA, Kotani T, Powers KG. Morphogenesis of developmental stages of *Dirofilaria immitis* (Nematoda) in the dog. *Proc Helm Soc Wash.* 1985;52:98-113.
- Lok JB, Knight DH. Laboratory verification of a seasonal heartworm transmission model. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*. American Heartworm Society, 1998, pp 15-20.
- Löwenberg Neto P, Navarro-Silva MA. Development, longevity, gonotrophic cycle and oviposition of *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae) under cyclic temperatures. *Neotrop Entomol.* 2004;33:29-33.

- Ludlam KW, Jachowski LA Jr, Otto GF. Potential vectors of *Dirofilaria immitis*. *J Am Vet Med Assoc*. 1970;157:1354-1359.
- Maxwell E, Ryan K, Reynolds C, Pariaut R. Outcome of a heartworm treatment protocol in dogs presenting to Louisiana State University from 2008 to 2011: 50 cases. *Vet Parasitol*. 2014;206:71-77.
- McCall JW. A parallel between experimentally induced canine and feline heartworm disease. In *Proceedings of XVII World Small Animal Veterinary Association World Congress*. Rome, 1992, pp 255-261.
- McCall JW. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: A review, an update, and recommendations. *Vet Parasitol*. 2005;133:197-206.
- McCall JW, Arther R, Davis W, Settje T. Safety and efficacy of 10% imidacloprid + 2.5% moxidectin for the treatment of *Dirofilaria immitis* circulating microfilariae in experimentally infected dogs. *Vet Parasitol*. 2014a;206:5-13.
- McCall JW, Genchi C, Kramer L, et al. Heartworm and *Wolbachia*: therapeutic implications. *Vet Parasitol*. 2008a;158:204-214.
- McCall JW, Genchi C, Kramer LH, et al. Heartworm disease in animals and humans. In Rollinson D, Hay SI (eds): *Advances in Parasitology*. New York: Academic Press, 2008b, pp 193-285.
- McCall JW, Guerrero J, Roberts RE, et al. Further evidence of clinical prophylactic, retroactive (reach-back) and adulticidal activity of monthly administrations of ivermectin (Heartgard Plus) in dogs experimentally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01*. American Heartworm Society, 2001, pp 198-200.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of melarsomine dihydrochloride on 2-month-old infections of *Dirofilaria immitis* and *Brugia pahangi* in dogs with dual infections. In *State of the Heartworm '10 Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of doxycycline on early infections of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Vet Parasitol*. 2011;176:361-367.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of doxycycline on heartworm embryogenesis, transmission, circulating microfilaria, and adult worms in microfilaremic dogs. *Vet Parasitol*. 2014b;206(1-2):5-13.
- McCall JW, Supakorndej N, Donoghue AR, et al. Evaluation of the performance of canine heartworm antigen test kits licensed for use by veterinarians and canine heartworm test kits conducted by diagnostic laboratories. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '01*. American Heartworm Society, 2001, pp 97-104.
- McGreevy PB, Theis JH, Lavoipierre MM, Clark J. Studies on filariasis. III. *Dirofilaria immitis*: emergence of infective larvae from the mouthparts of *Aedes aegypti*. *J Helminthol*. 1974;48:221-228.
- McKay T, Bianco T, Rhodes L, Barnett S. Prevalence of *Dirofilaria immitis* (Nematoda: Filarioidea) in mosquitoes from northeast Arkansas, the United States. *J Med Entomol*. 2013;50:871-878.
- McTier TL, McCall JW, Dzimianski MT, et al. Use of melarsomine dihydrochloride (RM 340) for adulticidal treatment of dogs with naturally acquired infections of *Dirofilaria immitis* and for clinical prophylaxis during reexposure for 1 year. *Vet Parasitol*. 1994;55:221-233.
- Mealey KL. Canine *ABCB1* and macrocyclic lactones: Heartworm prevention and pharmacogenetics. *Vet Parasitol*. 2008;158:215-222.
- Moise NS. Echocardiography. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 113-156.

- Morchón R, Carretón E, González Miguel J, Mellado Hernández I. Heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe. New distribution trends. *Front Physiol.* 2012;3.
- Moreno Y, Nabhan JF, Solomon J, et al. Ivermectin disrupts the function of the excretory-secretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:20120-20125.
- Morini S, Venco L, Fagioli P, Genchi C. Surgical removal of heartworms versus melarsomine treatment of naturally-infected dogs with high risk of thromboembolism. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 235-240.
- Nelson CT. Heartworm disease. In Greene C (ed): *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4th ed. Elsevier, 2012, pp 865-877.
- Nelson CT, Sellers EF. Current recommendation for doxycycline in heartworm treatment and its clinical benefits. In *Heartworms Today: Proceedings of the 2013 Triennial Symposium*, New Orleans, LA. American Heartworm Society, 2013, p 26.
- Orihel TC. Morphology of the larval stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *J Parasitol.* 1961;47:251-262.
- Paul AJ, et al. Efficacy of ivermectin against *Dirofilaria immitis* larvae in dogs 30 and 45 days after induced infection. *Am J Vet Res.* 1986;47:883-884.
- Peterson KM, Chappell DE, Lewis B, et al. Heartworm-positive dogs recover without complications from surgical sterilization using cardiovascular sparing anesthesia protocol. *Vet Parasitol.* 2014; 206:83-85.
- Pratt HD, Moore CD. *Mosquitoes of Public Health Importance and Their Control*. United States Government Printing Office, Washington, DC, 1960.
- Pulaski CN, Malone JB, Bourguinat C. Establishment of macrocyclic lactone resistant *Dirofilaria immitis* isolates in experimentally infected laboratory dogs. *Parasit Vectors.* 2014;7:494.
- Pulaski CN, Malone JB, Ward D, et al. The establishment of macrocyclic lactone resistant *Dirofilaria immitis* isolates in experimentally infected laboratory dogs. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med.* 1985;80:33-40.
- Rawlings CA. Acute response of pulmonary blood flow and right ventricular function to *Dirofilaria immitis* adults and microfilaria. *Am J Vet Res.* 1980;41:244-249.
- Rawlings CA. *Heartworm Disease in Dogs and Cats*. Philadelphia: Saunders, 1986.
- Rawlings CA, Bowman DD, Howerth EW, et al. Response of dogs treated with ivermectin or milbemyacin starting at various intervals after *Dirofilaria immitis* infection. *Vet Therap Res Appl Vet Med.* 2001;2:193-207.
- Rawlings CA, Keith JC Jr, Losonsky JM, McCall JM. An aspirin-prednisolone combination to modify postadulthood lung disease in heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res.* 1984;45:2371-2375.
- Rawlings CA, Raynaud JP, Lewis RE, Duncan JR. Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiacetarsamide vs melarsomine dihydrochloride treatment of *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *Am J Vet Res.* 1993a;54:920-925.
- Rawlings CA, Tonelli Q, Lewis RE, Duncan JR. Semiquantitative test for *Dirofilaria immitis* as a predictor of thromboembolic complications associated with heartworm treatment in dogs. *Am J Vet Res.* 1993b;54:914-919.
- Rossi MID, Paiva J, Bendas A, et al. Effects of doxycycline on the endosymbiont *Wolbachia* in *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856)—Naturally infected dogs. *Vet Parasitol.* 2010;174:119-123.

- Scoles GA, Dickson SL, Blackmore MS. Assessment of *Aedes sierrensis* as a vector of canine heartworm in Utah using a new technique for determining the infectivity rate. *J Am Mosq Control Assoc.* 1993;9:88-90.
- Slocombe J, Srivastava B, Surgeoner G. The transmission period for heartworm in Canada. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 43-48.
- Slocombe JOD, Surgeoner GA, Srivastava B. 1989. Determination of the heartworm transmission period and its used in diagnosis and control. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '89*, Charleston, SC. American Heartworm Society, 1989, pp 19-26.
- Snyder DE, Wiseman S, Bowman DD, et al. Assessment of the effectiveness of a combination product of spinosad and milbemycin oxime on the prophylaxis of canine heartworm infection. *Vet Parasitol.* 2011a;180:262-266.
- Snyder DE, Wiseman S, Cruthers LR, Slone RL. 2011b. Ivermectin and milbemycin oxime in experimental adult heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection of dogs. *J Vet Intern Med.* 2011b;25:61-64.
- Taylor AE. The development of *Dirofilaria immitis* in the mosquito *Aedes aegypti*. *J Helminthol.* 1960;34:27-38.
- Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol.* 2005;60:245-284.
- Terrell S. Heartworm in Alaska: Prevalence in domestic dogs and wild canids. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1988, pp 83-86.
- Theis JH, Kass PH, Stevens F. Effects of drought and chemoprophylaxis on heartworm transmission in domestic dogs in California (1983 to 1991). In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 37-50.
- Townson S, Tagboto S, McGarry HF, et al. Onchocerca parasites and *Wolbachia* endosymbionts: evaluation of a spectrum of antibiotic types for activity against *Onchocerca gutturosa* in vitro. *Filaria J.* 2006;5:4.
- Vatta AF, Dzimianski M, Storey BE, et al. Ivermectin-dependent attachment of neutrophils and peripheral blood mononuclear cells to *Dirofilaria immitis* microfilariae in vitro. *Vet Parasitol.* 2014;206:38-42.
- Velasquez L, Blagburn BL, Duncan-Decoq R, et al. Increased prevalence of *Dirofilaria immitis* antigen in canine samples after heat treatment. *Vet Parasitol.* 2014;206:67-70.
- Venco L. Diagnosis of vena cava syndrome. *Veterinaria.* 1993;7:11-18.
- Venco L, Genchi C, Vigevani Colson P, Kramer L. Relative utility of echocardiography, radiography, serologic testing and microfilariae counts to predict adult worm burden in dogs naturally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01*. American Heartworm Society, 2001, pp 111-124.
- Venco L, McCall JW, Guerrero J, Genchi C. Efficacy of long-term monthly administration of ivermectin on the progress of naturally acquired heartworm infections in dogs. *Vet Parasitol.* 2004;124:259-268.
- Vezzoni A, Genchi C, Raynaud JP. Adulticide efficacy of RM 340 in dogs with mild and severe natural infections. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Austin, TX. American Heartworm Society, 1992, pp 231-240.
- Wang LC. Comparison of a whole-blood agglutination test and an ELISA for the detection of the antigens of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Ann Trop Med Parasitol.* 1998;92:73-77.
- Yoon WK, Choi R, Lee SG, et al. Comparison of two retrieval devices for heartworm removal in 52 dogs with heavy worm burden. *J Vet Intern Med.* 2013;27(3):469-473.



AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY
EST. 1974

Estas directrices se basan en la información más reciente sobre la dirofilariosis. En concordancia con el objetivo de la Sociedad de alentar la adopción de procedimientos estandarizados para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la dirofilariosis, se seguirán actualizando a medida que nuevos conocimientos se encuentren disponibles.