

## Epidemiología de la leishmaniasis

La *leishmaniasis* es endémica en los lugares donde se encuentran los vectores, los flebótomos o karachás y los mamíferos que actúan como reservorios de la enfermedad.

Los perros domésticos son un importante reservorio para algunas formas de *leishmaniasis* humana.

La distribución de los perros infectados es difícil de calcular debido a la existencia de casos de perros asintomáticos y al largo período de incubación de la enfermedad que puede alcanzar una duración de 7 años. En zonas endémicas se pueden alcanzar valores de hasta 60 - 80% de perros infectados con *leishmania* dentro de la población canina, aunque es preciso tener en cuenta que menos del 10% desarrolla una enfermedad grave.

## Biología del flebótomo

De las 800 subespecies de flebótomos, 80 son probablemente vectores probados de la Leishmania. Estos vectores pertenecen al género *Phlebotomus* en Europa y *Lutzomyia* en América.

Los flebótomos, conocidos vulgarmente como moscas de la arena (en Paraguay *Lutzomyia longispalpis* o karachá) son insectos nocturnos por lo que su momento de mayor actividad se registra al atardecer. Entre otras características externas distintivas se destacan su cuerpo peludo y la posición de sus alas (en ángulo sobre el abdomen) cuando están en descanso. Esta postura cambia cuando se disponen a morder, momento en el que danzan en círculos alrededor de la parte del cuerpo del hospedador elegida para la picadura.



Los flebótomos se alimentan de fuentes naturales de azúcar, pero sus hembras se sirven de la picadura para poder madurar sus huevos en la sangre del hospedador, de lo que se deduce que los machos no pican.

La alimentación con sangre es precedida por la salivación en la piel del hospedador ya que la saliva del flebótomo contiene anticoagulantes y vasodilatadores que facilitan la hemorragia.

La elección del hospedador varía con las especies; algunos se alimentan en un determinado rango de hospedadores mientras que otros se alimentan de cualquier mamífero, pájaro o reptil.

## Ciclo de vida del flebótomo

El ciclo completo tiene una duración aproximada de 6 semanas.

- Después de su alimentación con sangre la ovoposición ocurre en 4-8 días
- Los huevos eclosionan después de 7-10 días
- Se dan 4 fases larvianas y luego,
- La fase de pupa

Después de 10 días los flebótomos emergen de la pupa

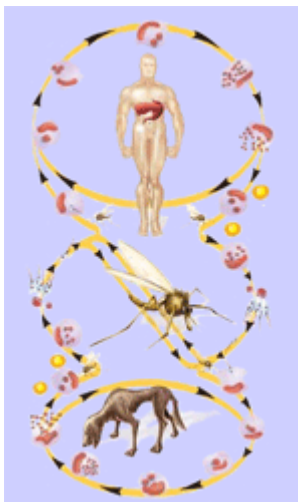
## Ciclo vital de la *leishmania* dentro del flebótomo

Muchas especies de flebótomos son vectores de ciertas especies de *leishmania* pero son incapaces de transmitir otras. En las especies de flebótomos donde no se trasmite el parásito la *leishmania* crece en los intestinos de la hembra mientras que la sangre está siendo digerida, pero son perdidos cuando el flebótomo defeca.

Se ha sugerido que el anclaje al tracto digestivo medio del flebótomo está mediado por un lipofosfoglicano que varía en las diferentes especies de *leishmania*. Los vectores deben tener lugares de unión apropiados en las células del tracto medio digestivo.

## Patogénesis de la *leishmaniasis canina*

En condiciones naturales el flebótomo transmite un número bajo de promastigotes que son capaces de inducir la enfermedad.



El curso de la enfermedad es dependiente del tipo de respuesta inmune del propio perro. La mayoría de los parásitos son destruidos por los factores del complemento.

Los promastigotes supervivientes se adhieren a macrófagos o monocitos por determinados receptores de adherencia.

Después los promastigotes son fagocitados y contenidos dentro del fagolisosoma y allí entonces se transforman en amastigotes no móviles. El parásito está protegido de la degradación dentro del fagolisosoma.

Después de la inoculación dentro de la piel, se inicia una respuesta inflamatoria local. En animales susceptibles la infección se extiende en pocas horas a los nódulos linfáticos, médula ósea y bazo. En los animales resistentes, los parásitos permanecen localizados en la piel.

Los perros que desarrollan un cuadro grave de *leishmaniasis* han desarrollado una respuesta humoral (tipo Th2) contra el parásito. Durante la respuesta tipo Th2, los linfocitos T liberan citocinas, Interleucina-4, Interleucina-5, Interleucina-10 y transforman el factor de crecimiento B, lo cual previene a los macrófagos de destruir la *leishmania*.

En estos animales existe un incremento en el número de linfocitos B y un descenso en el número de linfocitos T. El incremento en las células B produce cantidades excesivas de inmunoglobulinas no protectivas. Se forman complejos antígeno - anticuerpo (inmunocomplejos) que en la circulación producen síntomas de la enfermedad autoinmune.

La resistencia a la enfermedad está asociada con el desarrollo de una fuerte respuesta parásito-celular inmunespecífica (respuesta Th1). En este tipo de respuesta, los linfocitos T activan a los macrófagos mediante la liberación de citocinas, interferon gamma y la interleucina-2. Estos perros frecuentemente presentan nódulos cutáneos (chancro de inoculación) en el sitio de infección.

En general la *leishmaniasis* clínica canina es una enfermedad lenta y progresiva. La inmunosupresión puede promover infecciones concurrentes.

### **Signos clínicos de la *leishmaniasis***

Los signos clínicos de la *leishmaniasis* varían ampliamente. Los principales son:

- Lesiones en piel
- Pérdida de peso o pérdida de apetito
- Linfadenopatía local o generalizada
- Lesiones oculares
- Epistaxis
- Cojeras
- Anemia
- Fallo renal
- Diarrea

Los signos presentan una evolución lenta pero progresiva, con una pequeña o muy leve respuesta a los antibióticos o glucocorticoides.

| Signos clínicos de la leishmaniasis | Ciaramella et al, 1997<br>(n = 150) | Koutinas et al, 1999<br>(n = 158) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Linfadenopatía                      | 88,7%                               | 65,2%                             |
| Lesiones en piel                    | 56%                                 | 81%                               |
| Pérdida de peso                     | 32%                                 | 25,3%                             |
| Uñas anormales                      | 24%                                 | 30,5%                             |
| Esplenomegalia                      | 53,3%                               | 9,5%                              |
| Azotemia                            | 16%                                 | 38,1%                             |
| Lesiones oculares                   | 16%                                 | 24,1%                             |
| Anorexia                            | 18%                                 | 16,5%                             |
| Epistaxis                           | 10%                                 | 3,8%                              |
| Diarrea                             | 3%                                  | 3,8%                              |



Las lesiones cutáneas son las más comúnmente observadas en los casos clínicos. Dichas lesiones son usualmente simétricas, crónicas y sin prurito. Comienzan por la cabeza y luego se extienden al resto del cuerpo. La ulceración crónica puede desarrollarse en la cabeza y extremidades.

La pérdida de peso y de apetito se va observando a medida que la *leishmaniasis* progresa. Existe frecuentemente atrofia de los músculos faciales. Las lesiones oculares son variables. La blefaritis está asociada con dermatitis faciales en muchos casos.



El fallo renal se produce como resultado de la glomerulonefritis asociada al depósito de los inmunocomplejos.

La epistaxis está asociada con la inflamación y ulceración de la mucosa nasal. Un pequeño porcentaje de la diarrea del intestino grueso es causada por una colitis ulcerativa. En casos más avanzados, la disminución de la actividad física es evidente.

## **Diagnóstico de la *leishmaniasis***

### **Diagnóstico clínico**

La *leishmania* no puede ser diagnosticada basando solamente en la observación de los signos clínicos. Los perros examinados podrían estar aparentemente sanos e incubando la *leishmaniasis* (casos de prepatencia). Pueden permanecer asintomáticos de por vida o curar espontáneamente.

Cuando los signos clínicos están presentes no son específicos y pueden enmascarar otras enfermedades.

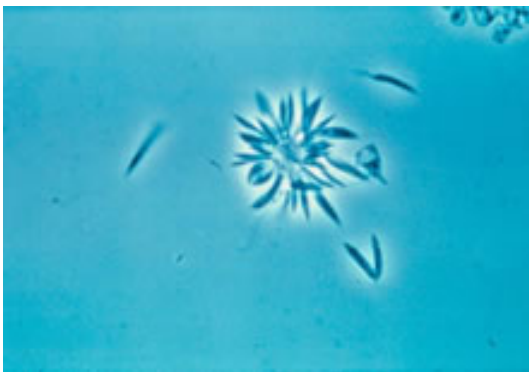
Se han descrito formas atípicas de *leishmaniasis* canina.

Algunos casos presentan dermatitis localizada, colitis crónica y desórdenes del sistema cardiovascular, respiratorio y músculo - esquelético. Esto complica el diagnóstico clínico aún más.

### **Pruebas de laboratorio**

El diagnóstico definitivo de la *leishmaniasis* es difícil. Los signos clínicos son variables como hemos descrito anteriormente. La histopatología es similar a otras enfermedades inmunomediadas y no existe un test diagnóstico 100% específico disponible. En el diagnóstico final se deben tener en cuenta varios métodos diagnósticos diferentes.

Los métodos diagnósticos usados para la *leishmaniasis* son:



Leishmania al microscopio

- Parasitológico: examen microscópico y cultivo
- Serológico: detección de anticuerpos
- Molecular: amplificación del ADN del parásito
- Xenodiagnosis

### *Método parasitológico*

Consiste en la demostración de los amastigotes con tinción Giemsa en médula ósea o en aspirado de los nódulos linfáticos.

La prueba es rápida y barata, tiene una alta especificidad pero poca sensibilidad.

Los promastigotes pueden ser detectados en cultivos de nódulos linfáticos y aspirado de la médula ósea. La sensibilidad del cultivo depende de:

- Tipo de medio usado (el medio agar - sangre bifásico es el más eficiente)
- El número de viales de cultivo usados (unas pocas gotas de aspirado distribuido entre varios viales da los mejores resultados)
- El número de muestras tomadas (los múltiples aspirados de varios nódulos infartados incrementan la sensibilidad)

Puede ser usado el diagnóstico histopatológico si la *leishmania* está presente.

### *Método serológico*

Debido a que el perro enfermo clínicamente desarrolla altos niveles de anticuerpos circulantes, las pruebas serológicas son una herramienta importante para el diagnóstico.

Las pruebas serológicas usadas son:

- Test de fijación del complemento
- Test de hemoaglutinación indirecta
- Test de aglutinación en látex
- Test de aglutinación directa
- Inmunoelectroforesis
- Inmunofluorescencia indirecta
- Ensayo inmunosorbente de la unión-enzima ó ELISA
- Inmunoensayo oro coloidal
- Western blot

Estas técnicas se diferencian en el tipo de antígeno de *leishmania* utilizado y en su facilidad de uso; algunos son sencillos de usar mientras que otros requieren un buen equipamiento de laboratorio.

En general IFAT (considerado el standard), ELISA, la prueba de aglutinación directa y el Western blot dan los resultados más satisfactorios.

Cuando evaluamos los resultados serológicos debemos tener en cuenta que:

- La detección de anticuerpos positivos puede no significar que el animal tenga la enfermedad y constituir sólo un indicativo del contacto con el parásito.

Este es el caso de los perros curados clínicamente que podrían tener todavía parásitos circulantes meses después de la enfermedad

- Las pruebas serológicas no son 100% sensibles; los animales en fase temprana de la enfermedad pueden ser seronegativos
- Los métodos serológicos no son adecuados para la evaluación de la cura clínica y el funcionamiento del tratamiento en los perros

### *Pruebas rápidas*

Los kits comerciales para la detección rápida de anticuerpos están empezando a ser usados ampliamente. La mayoría de estos kits consisten en ensayos inmunocromatográficos que emplean anticuerpos monoclonales IgG anticaninas marcados con oro coloidal, y el antígeno de la leishmania de diferentes fuentes.

Son fáciles de usar y dan un resultado en 10 minutos.

La eficacia diagnóstica de estos kits ha sido recientemente evaluada. Se encontró que la especificidad fue razonable en 4/5 kits (en uno se encontró una especificidad menor del 61%), la sensibilidad varió desde 35% al 66%, y la concordancia entre la prueba fue incluso menor. (Gradoni, 2002).

### *Métodos moleculares*

Polymerase Chain Reaction (PCR) ó la Reacción en cadena de la Polimerasa es una técnica muy útil para el diagnóstico de la *leishmaniasis*, el seguimiento de los pacientes durante y después del tratamiento y la identificación de la especie de *leishmania*.

La detección del ADN de la *leishmania* es posible en la médula ósea y los aspirados de los nódulos linfáticos al igual que en sangre (la sensibilidad podría ser menor con muestras de sangre). La sensibilidad y especificidad de este método es alta. La sensibilidad es tan alta que los parásitos pueden ser detectados en pacientes que han estado clínicamente sanos en varios años.

Para la realización de estas pruebas es necesario tanto un buen equipamiento de laboratorio como el empleo de técnicas avanzadas.

### *Xenodiagnóstico*

Consiste en la detección y aislamiento de un patógeno del organismo usando su vector artrópodo natural. No se propone como un método de rutina ya que requiere colonias de flebotomos preparadas y disponibles. Esta técnica puede ser usada para resolver preguntas epidemiológicas importantes sobre el papel del estado clínico y el tratamiento con fármacos en la transmisión de *Leishmania infantum* (Gradoni, 2002).

## Tratamiento de la *leishmaniasis*

El tratamiento de la *leishmaniasis* canina es difícil. Los fármacos usados son caros y todos requieren regímenes de varias dosis, lo que supone numerosas molestias tanto para los dueños como para el paciente.



Existen frecuentemente recaídas de la enfermedad clínica después del tratamiento y muchos de los fármacos tienen efectos secundarios adversos. No se produce la cura parasitológica de la enfermedad, pudiendo resolverse solamente los síntomas clínicos.

En los últimos años los periodos de tratamiento se han visto prolongados quizá debido a la resistencia desarrollada por el parásito frente a los fármacos usados comúnmente por lo que para prevenir la progresión de dichas resistencias deberían emplearse distintos fármacos tanto en perros como en humanos.

Los fármacos usados para el tratamiento de la Leishmaniasis son:

- Antimoniales Pentavalentes
- Anfotericina B
- Pentamidina
- Aminocidinal

Alopurinol es una pirazolpirimidina que inhibe la xantina oxidasa.

Usado para el tratamiento de la gota en humanos y contra la formación de cálculos de urato en perros

- Metabolizado por *leishmania* para producir un análogo de la purina que la incorpora defectuosamente dentro del ARN
- Barato
- Administración oral 20 mg/kg una vez al día indefinidamente
- Los efectos secundarios en perros son raros (formación de urolitos de xantina, deterioro de la función hepática)
- Mejora clínica pero no cura parasitológica
- Usado también en combinación con el antimonio de meglumina

La Pentamidina es una diamidina aromática.

- Inyección intramuscular dolorosa (necrosis local)
- Inyectado durante 2-3 meses
- Efectos secundarios: hipotensión, taquicardia y vómitos

Aminosidina es un aminoglicósido producido por *Streptomyces rimosus*. Las dosis clínicas efectivas en perros están asociadas con: sordera (ototoxicidad), ceguera, nefrotoxicidad, muerte.

Hasta el momento los fármacos más usados en Europa son el antimonio de meglumina con o sin alopurinol. Después de la resolución de los síntomas clínicos el alopurinol es usado como terapia de mantenimiento frecuentemente de por vida, lo que previene recaídas si bien no elimina el parásito definitivamente.

Antimoniales Pentavalentes antimonio de Meglumina

- Inhibe selectivamente las enzimas de la leishmania que son activas en la glicólisis y el metabolismo de los ácidos grasos
- Inyectable
- 100 mg/kg/día durante 3-4 semanas SC o IV
- Efectos adversos como: fibrosis muscular y formación de abscesos (IM), nefrotoxicidad, problemas gastrointestinales, dolor muscular y rigidez articular
- Relativamente caro

Anfotericina B

Un macrólido poliénico producido por el actinomiceto *Streptomyces*

- Antifúngico con actividad contra algunos protozoos
- Actúa uniéndose al ergosterol de la membrana celular y alterando su permeabilidad
- Altamente nefrotóxico en perros: vasoconstricción renal con reducción de la filtración glomerular renal, efecto tubular directo.

### **Prevención de la *leishmaniasis***

Existen diversos métodos de control de la *leishmaniasis*, algunos de ellos muy controvertidos a causa de su alto costo medioambiental:

- La completa destrucción del hábitat del flebótomo es la única forma permanente para el control del vector. Esto ha sido usado con éxito pero con un alto costo en ciertas áreas endémicas en la Unión Soviética

- Se han aplicado aspersión en las casas afectadas. Esto es costoso y se debe hacer por períodos indefinidos
- Redes de cama o cortinas impregnadas con insecticida
- En las áreas donde los perros son el reservorio de la enfermedad, la eliminación de todos los perros o la caza selectiva de los perros seropositivos podría reducir la incidencia de la enfermedad pero son métodos inaceptables para el control desde un punto de vista ético
- Una forma barata y efectiva de control donde los perros son reservorios es prevenir la picadura de los flebótomos colocando a los perros collares impregnados con deltametrina el collar Scalibor de Intervet

El collar Scalibor actúa de forma prolongada como un depósito que libera deltametrina en la capa lipídica de la piel.

Éste método no requiere equipamientos costosos o personal entrenado para su uso. Si lo combinamos con un buen programa público resulta una herramienta altamente efectiva.

### Descripción del Collar Scalibor

Scalibor es un nuevo concepto de collar antiparasitario ya que su principio activo, la deltametrina es un componente altamente lipofílico que se libera y se distribuye sobre la capa lipídica de la piel del perro cubriendo todo su cuerpo en una semana.

**Como funciona el collar Scalibor?**



**El ingrediente activo se libera directa y exclusivamente en la piel del perro!**



La innovadora tecnología de liberación de la deltametrina directamente sobre la piel del perro difiere de la mayoría de otros collares en los cuales el principio activo se libera por evaporación.

En tales collares antiparasitarios una gran parte del principio activo se pierde y produce olor. Solamente una fracción pequeña permanece para la protección del perro.

Con el collar Scalibor el perro recibe deltametrina en forma constante día tras día.

### Efectos del principio activo (deltametrina)

La deltametrina es una sustancia activa de la familia de los piretroides con un intenso y rápido efecto insecticida y acaricida tanto por contacto directo como por ingestión. Pasa a través del tegumento de los parásitos y actúa a nivel del sistema nervioso central, causando falta de coordinación, parálisis y finalmente la muerte.

### Como funciona el collar Scalibor?

- Tecnología innovadora de fabricación, que permite al principio activo alcanzar todo el cuerpo del animal
- La deltametrina (DTM) esta fuertemente ligada al excipiente (trifenilfosfato -TPP), formando un complejo DTM + TPP



- El pasaje progresivo de deltametrina, es facilitado por un proceso de liberación único
- A medida que la deltametrina es removida de la capa externa del collar, se reemplaza inmediatamente por nuevos complejos DTM + TPP

La deltametrina (DTM) está fuertemente unida al excipiente TPP (trifenil fosfato). Cuando ambos componentes están en contacto, se forma un complejo: DTM+TPP.

La capa de plástico del collar Scalibor está saturada de DTM+TPP.

El principio activo se aloja en el interior de la banda y se libera progresivamente - durante más de 6 meses- gracias al roce con la piel y el pelo del perro, permitiendo que la sustancia se una a la capa lipídica que recubre la piel del animal.

### Como funciona el collar Scalibor?



**El ingrediente activo se libera directa y exclusivamente en la piel del perro!**

El rápido efecto neurotóxico de la deltametrina consigue óptimos resultados en su acción antiparasitaria ya que:

- Tiene efecto repelente, la mayor parte de flebótomos o garrapatas no llegan a alojarse en el animal, evitando de este modo que se alimenten
- Provoca síntomas nerviosos en los parásitos y evita que tanto los flebótomos como las garrapatas lleguen a picar (efecto antialimentario)
- Propicia la muerte de los parásitos (efecto letal)

### **Seguridad del Collar Scalibor®**

La deltametrina es un producto antiparasitario muy seguro, no sistémico y de insignificante absorción cutánea. Los estudios de tolerancia realizados demuestran que el nivel de deltametrina en sangre es incluso inferior al límite de detección de los métodos de diagnóstico más sensibles (5 mg/ml). Una dosis oral de más de 300 mg/kg no es letal para el perro. Esto demuestra que la deltametrina es extremadamente segura.

Una ingestión accidental de Scalibor sólo provocaría síntomas de falta de coordinación, hipersalivación y temblores, pero estos efectos desaparecerían en un periodo de 48 horas.

Por falta de información en la actualidad, no se recomienda el uso de Scalibor en cachorros menores de 7 semanas de edad. Sin embargo, se ha demostrado que la deltametrina es inofensiva en perras gestantes, lactantes y en cachorros de más de 7 semanas (los cachorros no destetados pueden absorber el principio activo durante todo el periodo de lactancia).

#### *Protección frente a flebótomos*

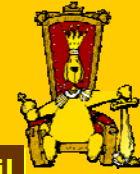
El collar Scalibor garantiza una protección de 6 meses contra las picaduras de los flebótomos transmisores de la *leishmaniasis*. Al proteger al perro contra las picaduras de los flebótomos lo protege también contra la *leishmaniasis*.

Se han realizado diversos estudios de campo para evaluar la eficacia del collar Scalibor como medida de prevención frente a la transmisión de la *leishmaniasis canina*.

Uno de ellos realizado en un foco altamente endémico del sur de Italia, demostró que perros que llevaban Scalibor alcanzaban un nivel de protección del 97% en un año en que la seroconversión del grupo control alcanzaba el 26%.

En el estado de Ceará, Brasil resultados preliminares muestran que Scalibor es más eficaz que el sacrificio exhaustivo de perros seropositivos recomendado por la OMS.

Resultados preliminares de un estudio para evaluar collares impregnados con deltametrina (Scalibor) para el control de la leishmaniasis canina en el nordeste de Brasil



Estudio en curso en el estado de Ceara, Brasil

✓ La aplicación del collar Scalibor, es mas efectiva para prevenir la transmisión de *Leishmania chagasi* que la eliminación de los perros seropositivos

✓ La incidencia de seropositivos en el área donde se realizó la eliminación de positivos, fue aproximadamente el doble que en el área donde los perros usaban collar Scalibor

Jose Wellington Oliveira-Lima\*, Raimundo Nonato de Souza\*, Maria Jania Teixeira\*\*, Margarita Pompeu\*\*, Robert Killick - Kendrick\*\*\* and John R. David\*\*\*\*

\* Fundação Nacional de Saude, Fortaleza, Ceara, Brazil

\*\* Federal University of Ceara, Ceara, Brazil

\*\*\* Department of Biological Sciences, Imperial College at Silwood Park, Ascot, UK

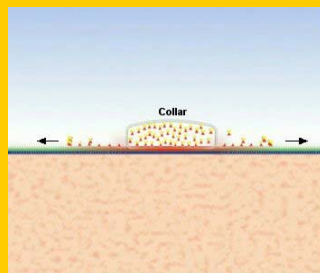
\*\*\*\* Department of Immunology and Infectious diseases, Harvard School of Public Health, Boston, USA

## Ventajas para el propietario

### Scalibor es seguro para toda la familia

La innovadora tecnología de liberación de forma directa por la capa lipídica optimiza el aprovechamiento de la deltametrina.

### Como funciona el collar Scalibor?



El ingrediente activo se libera directa y exclusivamente en la piel del perro!



A diferencia de otros collares en los que la liberación por evaporación hace que buena parte del principio activo se deposite en el suelo y sobre las personas en el entorno del perro.

### Scalibor es resistente al agua

El collar Scalibor se muestra completamente eficaz incluso cuando el perro está mojado.

Por tanto, no es necesario retirar el collar si éste entra en contacto con el agua. Esto constituye una ventaja muy importante frente a otros collares, sobre todo en las zonas muy lluviosas

### **Scalibor no huele**

El collar Scalibor es inodoro, de manera que no provoca molestias ni al perro ni a su propietario permitiendo el contacto habitual con la mascota.

### **Scalibor es eficaz durante 6 meses**

Gracias a su larga duración el collar Scalibor resulta más económico que otros collares del mercado.

### **Presentaciones del collar Scalibor**

El collar Scalibor está disponible en dos tamaños diferentes para hacerlo adaptable a las necesidades de cada animal



- 48 cm para perros pequeños, con un contenido en deltametrina de 0,760 mg
- 65 cm para perros grandes, con un contenido en deltametrina de 1g (próximamente en el mercado paraguay)

### **Consejos de uso**

Cómo colocar el collar Scalibor

- Quitar con un trapo húmedo el polvillo del collar Scalibor antes de su colocación
- Coloque el collar dejando un espacio de dos dedos entre cuello y collar facilitando así el roce y la liberación de la deltametrina
- Corte el exceso de collar dejando 5 centímetros luego del cierre

- Lavarse las manos con jabón y agua fría tras manipular el collar

Scalibor necesita una semana para alcanzar su máxima eficacia, que es el tiempo que tarda la deltametrina en extenderse por todo el cuerpo.

Se han observado algunos casos de reacción alérgica local. En estos casos, retire el collar, espere 48 horas y vuelva a colocarlo.

Si la reacción alérgica persistiera, retire el collar definitivamente y consulte a su Médico Veterinario.



El collar Scalibor es resistente al agua, pero el uso de un champú normal para lavar el perro elimina la capa lipídica y en consecuencia la deltametrina que se encuentra en ella. En estos casos el nivel de protección es menor durante una semana.

Es mejor utilizar un champú que no afecte la capa lipídica; consulte a su Médico Veterinario.

El collar puede empezar a ser utilizado a partir de las 7 semanas de edad del cachorro.

No se debe utilizar el collar en animales con lesiones cutáneas extensas.