



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

TFG

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN
VETERINARIA

ACTUALIZACIÓN SOBRE *LEISHMANIA INFANTUM* EN SU DIAGNÓSTICO Y TERAPIA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Alumno: Núria Cardona Mulet
Tutor: Laura Gil Vicente
Curso académico: 2023-2024



Facultad de Veterinaria
y Ciencias Experimentales
Universidad Católica de Valencia
San Vicente Mártir

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3
3.1. Epidemiología y ciclo de la enfermedad.....	3
3.2. Signos clínicos y diagnóstico	4
3.3. Tratamiento	6
3.4. Prevención y control	7
4. OBJETIVOS	8
4.1. Objetivo general	8
4.2. Objetivos específicos	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS	8
6. RESULTADOS	10
7. DISCUSIÓN	18
7.1. Diagnóstico	18
7.1.1. Gatos	18
7.1.1.1. Técnicas serológicas.....	20
7.1.1.2. Técnicas moleculares	20
7.1.1.3. Técnicas parasitológicas	20
7.1.2. Perros	21
7.1.2.1. Técnicas serológicas.....	24
7.1.2.2. Técnicas moleculares	25
7.1.2.3. Técnicas parasitológicas	25
7.1.2.4. Otras técnicas en investigación	26
7.2. Tratamiento	26
7.2.1. Gatos	26
7.2.1.1. Tratamiento farmacológico	26
7.2.1.2. Otros tratamientos	27
7.2.2. Perros	28
7.2.2.1. Tratamiento farmacológico	28
7.2.2.2. Otros tratamientos	31
7.2.2.3. Nuevos tratamientos	32
7.2.2.4. Resistencia a fármacos	37
7.3. Limitaciones del estudio	38
8. CONCLUSIONES	39
9. REFERENCIAS	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales características de los artículos incluidos	12
Tabla 2. Principales características de los libros y guías de expertos incluidos	16
Tabla 3. Principales características de las tesis doctorales incluidas	17
Tabla 4. Hallazgos clínicos en la leishmaniosis felina.....	18
Tabla 5. Hallazgos laboratoriales en la Leishmaniosis felina	19
Tabla 6. Hallazgos clínicos en la leishmaniosis canina	22
Tabla 7. Hallazgos laboratoriales en la leishmaniosis canina	23
Tabla 8. Líneas de investigación en nuevas terapias frente infección por <i>Leishmania infantum</i>	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Número de documentos revisadas por año de publicación.....</i>	10
Figura 2. <i>Medida de impacto SJR (cuartiles) de los documentos consultados</i>	11
Figura 3. <i>Temática de la literatura consultada</i>	11

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AHCC: compuestos activos correlacionado con hexosa

CanL: leishmaniosis canina

DFPP: doble filtración de plasmaféresis

ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

FeL: leishmaniosis felina

IFAT: test de Inmunofluorescencia de anticuerpos

IFI: inmunofluorescencia indirecta

IL-4: interleucina-4

JCR: Journal Citation Report

L. infantum: *Leishmania infantum*

LC: leishmaniosis cutánea

LMC: leishmaniosis mucocutánea

LV: leishmaniosis visceral

OIPC: oleilfosfolina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PKLD: leishmaniosis dérmica post kala-azar

qPCR: PCR cuantitativa en tiempo real

SJR: SCImago Journal Rank

TLR: receptor tipo peaje

UCE: electroforesis capilar urinaria

UPC: ratio proteína/creatinina en orina

1. RESUMEN

La leishmaniosis es una enfermedad infecciosa transmitida por vectores y causada por diferentes especies que pertenecen al género *Leishmania*, dentro del cual se encuentra *Leishmania infantum*, principal causante de la forma zoonótica de la enfermedad. El parásito *Leishmania infantum* se transmite mediante una multiplicación de promastigotes en el interior del intestino de las hembras de flebótomos y, tras el proceso de digestión, los parásitos se transforman en promastigotes infecciosos hasta depositarse en la dermis del hospedador a través del mecanismo de la picadura de insecto.

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica se ha basado en ampliar los conocimientos sobre el diagnóstico y tratamiento más actualizados para la *Leishmania infantum* en veterinaria.

La búsqueda de bibliografía para esta revisión bibliográfica se realizó en PubMed y Google Scholar, además de incluir información localizada en otras fuentes relevantes para la materia. Se incluyeron estudios publicados en los últimos 15 años y se clasificaron dependiendo de si analizaban diagnóstico o tratamiento de perros o gatos, hallando un número superior de estudios cuyo contenido estaba relacionado con el tratamiento en perros.

Se ha concluido que los signos clínicos y los métodos diagnósticos actuales (serológicos, moleculares y parasitológicos) son de gran ayuda para la leishmaniosis veterinaria. En cuanto al tratamiento, a pesar de que los métodos tradicionales, como el alopurinol o el antimonio de meglumina, han demostrado ser bastante eficaces, hoy en día se apuesta por la investigación y por la combinación de estos fármacos con nuevas terapias.

Palabras clave: leishmaniosis, *Leishmania infantum*, veterinaria, diagnóstico, tratamiento

2. ABSTRACT

Leishmaniasis is an infectious disease transmitted by vectors and caused by different species that belong to the genus *Leishmania*, within which is *Leishmania infantum*, the main cause of the zoonotic form of the disease. The *Leishmania infantum* parasite is transmitted through the multiplication of promastigotes inside the intestine of female sandflies. After the digestion process, the parasites transform into infectious promastigotes until they are deposited in the dermis of the host through the insect's bite. The main objective of this bibliographic review has been based on expanding knowledge about the most up-to-date diagnosis and treatment for *Leishmania infantum* in veterinary medicine. The bibliography search for this bibliographic review was carried out in PubMed and Google Scholar, including information from other relevant sources. Studies published in the last 15 years were included and classified depending on whether they analyzed the diagnosis or treatment of dogs or cats, finding a higher number of studies whose content was related to treatment in dogs.

It has been concluded that clinical signs and current diagnostic methods (serological, molecular and parasitological) are extremely helpful for veterinary leishmaniasis. Regarding treatment, although traditional methods, such as allopurinol or meglumine antimoniate, have proven to be quite effective, today, we are committed to research and the combination of these drugs with new therapies.

Keywords: leishmaniosis, *Leishmania infantum*, veterinary science, diagnosis, treatment

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Epidemiología y ciclo de la enfermedad

La leishmaniosis es una enfermedad infecciosa que se transmite por vectores causada por diferentes especies que pertenecen al género *Leishmania* (Ettinger et al., 2021).

Las diferentes especies causan diversos síntomas clínicos que varían en gravedad, desde manifestaciones con lesiones cutáneas hasta lesiones que pueden llegar a ser mortales. Se diferencian la leishmaniosis cutánea (LC), leishmaniosis visceral (LV), leishmaniosis mucocutánea (LMC) y leishmaniosis dérmica post kala-azar (PKLD); siendo la LV la expresión más grave de la enfermedad (Abass et al., 2020).

En medicina humana la patología se denomina leishmaniasis y es la segunda enfermedad tropical y subtropical más letal, y está considerada la séptima enfermedad en pérdida de años de vida en función a la discapacidad que produce (Kassebaum et al., 2016).

La leishmaniosis, en medicina veterinaria, está principalmente causada por las especies *Leishmania infantum* (*L. infantum*) y *Leishmania donovani* y se transmite por picadura de flebótomos (moscas de arena) que se encuentran infectadas (Costa et al., 2023). La transmisión parece ser principalmente de tipo directa, pero también puede transmitirse por agujas compartidas, transfusiones de sangre, reproducción y de forma congénita (Ettinger et al., 2021).

La enfermedad presenta dos categorías, la leishmaniosis zoonótica, en la que los huéspedes son los animales salvajes y domésticos y la leishmaniosis antroponótica, donde son los humanos la principal fuente de infección (Burza et al., 2018).

Un claro ejemplo de la leishmaniosis zoonótica es la LV que afecta a diferentes mamíferos, especialmente a los perros. Los lugares con más prevalencia de LV son Asia Central, Medio Oriente, la zona del Mediterráneo y Centro América (Alvar et al., 2012). En los Estados Unidos se ha descrito la enfermedad visceral en Foxhound americanos (Ettinger et al., 2021).

La *Leishmania infantum* es la especie responsable de la forma zoonótica de la enfermedad, siendo el perro doméstico el huésped reservorio principal. Se trata de la especie de *Leishmania* más importante en todo el mundo, desde el punto de vista de la salud pública. Los vectores implicados en la transmisión son los insectos flebótomos, hematófagos de la subfamilia de dípteros nematóceros y familia Psychodidae, que pertenecen al género *Phlebotomus Ariasi* y *Phlebotomus Periniciosus* (Vélez y Gallego, 2020). En Sudamérica, sin embargo, el principal vector de propagación es *Lutzomyia longipalpis*, especie que se encuentra activa durante todo el año (Armúa-Fernández y Venzal, 2019).

En cuanto a la propagación de la *Leishmania infantum*, se trata de una multiplicación de promastigotes en el intestino de las hembras de flebótomos. Tras el proceso de digestión los parásitos se trasladan hasta el intestino anterior donde se transforman en promastigotes flagelados infecciosos hasta depositarse en la dermis del hospedador vertebrado a través del mecanismo de la picadura del insecto cuando se alimenta (Paltrinieri et al., 2010). Cuando se inyectan en el huésped, éstos son engullidos por los macrófagos y se diseminan por el cuerpo. Tras un periodo de incubación de 1 mes a 7 años, se forman amastigotes (no flagelados) y se desarrollan lesiones cutáneas, infectándose los flebótomos al alimentarse (Ettinger et al., 2021).

La leishmaniosis canina (CanL), que encontraremos en múltiples ocasiones descrita como CanL, es una enfermedad potencialmente grave y mortal, aunque la infección entre diferentes perros es totalmente variable y depende estrechamente de la respuesta inmunitaria de cada animal. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2010), la CanL está considerada una enfermedad endémica en alrededor de 50 países y afecta a millones de perros. El resultado de la infección es consecuencia de las interacciones que puedan ocurrir entre el protozoo *L. infantum* y los antecedentes genéticos del huésped, además de factores no genéticos relacionados con la edad, el sexo, infecciones concomitantes, factores inmunológicos, estado nutricional y la carga viral del parásito (Maia y Campino, 2018).

A diferencia de la leishmaniosis canina, la leishmaniosis felina (FeL) es poco común con muy pocos reportes de casos, aunque su prevalencia ha ido aumentando en los últimos años en aquellos países donde la leishmaniosis es una enfermedad endémica, zonas como el sur de Europa y la cuenca mediterránea. Años atrás, el gato era simplemente considerado como un huésped accidental de esta patología, pero, con el paso de los años y el aumento del número de gatos, su importancia ha ido aumentando, de manera que cada vez es mayor la relevancia epidemiológica en la transmisión de esta enfermedad y, actualmente, es considerado un reservorio secundario de la *Leishmania infantum* (Dalmau et al., 2008).

3.2. Signos clínicos y diagnóstico

Como se ha comentado anteriormente, la LV es la más letal entre todas las variantes de la enfermedad y el desarrollo de la misma tiene un curso prolongado. Algunos de los síntomas clínicos a los que se enfrentan los animales infectados son fiebre, pérdida de peso, palidez, linfadenomegalia y hepatoesplenomegalia. Entre las alteraciones clinicopatológicas detectadas, dentro de las alteraciones laboratoriales en el hemograma, se describen anemia no-regenerativa de leve a

moderada, leucocitosis o leucopenia (linfopenia, neutrofilia o neutropenia), trombocitopatía, trombocitopenia, hemostasia secundaria alterada y fibrinólisis. Por otro lado, dentro de las alteraciones detectadas por bioquímica y electroforesis de las proteínas séricas, se encuentran hiperproteïnemia, hiperglobulinemia (beta y/o gammaglobulinemia policlonal), hipoalbuminemia, reducción del cociente albúmina/globulinas, azotemia renal, elevación de la actividad de las enzimas hepáticas, proteinuria, aumento de la proteína C reactiva y una velocidad de sedimentación globular mayor de la normal (Leishvet, 2018). Entre un 5 y 10% de los infectados mueren a causa de la enfermedad, como resultado de las complicaciones que causa y las distintas hemorragias a las que se enfrentan (Costa et al., 2023). Esta enfermedad también ha sido descrita en gatos, cánidos salvajes y caballos, además de otros mamíferos, pero se le ha dado menor importancia a nivel epidemiológico ya que se consideraban huéspedes secundarios u ocasionales (Pennisi, 2015). No todos los perros que se exponen al parásito desarrollan síntomas clínicos, de hecho, es mucho más frecuente la enfermedad asintomática que aquella que cursa con clínica, aunque una infección subclínica puede cambiar, es decir, no se mantiene sin síntomas de manera permanente. La manera en que progresa la enfermedad en los perros se caracteriza por una respuesta exagerada, se produce una disminución de la respuesta inmunitaria contra el parásito y es cuando aparecen los signos clínicos y/o las alteraciones fisiopatológicas (Solano-Gallego et al., 2009). Los síntomas más comunes en los perros infectados con CanL son miositis atrófica de los músculos masticatorios, alteraciones cutáneas, onicogriposis y lesiones que derivan de la deposición de inmunocomplejos (glomerulonefritis, poliartritis o uveítis), además de todos los hallazgos laboratoriales, siendo estos últimos bastante frecuentes (Melendez-Lazo et al., 2018). Por otro lado, como signos clínicos más comunes encontramos el agrandamiento de ganglios linfáticos y lesiones cutáneas, aunque los signos pueden ser muy amplios y variables tal como se muestra en la tabla 5 (Paltrinieri et al., 2010).

Si se evalúan de forma concreta la prevalencia de los signos clínicos dominantes, comparando gatos y perros, podemos encontrar que, en el caso de la leishmaniosis felina, los órganos más afectados son el hígado, bazo, médula ósea, riñón y ganglios linfáticos. Se ha visto que los signos clínicos más frecuentes en casos de leishmaniosis felina son, en primer lugar, la presencia de nódulos cutáneos seguidos de la aparición de úlceras cutáneas. Además, a estos signos le siguen la linfadenomegalia, ocupando el tercer puesto en frecuencia de aparición (Ahuir-Baraja et al., 2021; Pennisi et al., 2015), aunque en el estudio publicado por Pennisi et al. (2015), la dermatitis también ocuparía un lugar bastante frecuente, pero siempre detrás de los nódulos, úlceras y linfadenomegalia. En ocasiones, se describe que las alteraciones cutáneas pueden aparecer de manera aislada o combinada con manifestaciones sistémicas (Pennisi et al., 2015). Por su parte, respecto a leishmaniosis

canina, es conocido que la CanL es una enfermedad crónica y progresiva que afecta a todos los órganos del animal, así como a los tejidos (Ahuir-Baraja et al., 2021). Respecto a la frecuencia de los signos clínicos hallados en perros en casos de CanL, se ha visto que las primeras manifestaciones son la presencia de lesiones cutáneas. A estas lesiones le sigue la conocida como linfadenomegalia y, en tercer lugar, se posiciona la anemia, siendo la de tipo no regenerativo la más común (Meléndez-Lazo et al., 2018; Paltrinieri et al., 2010).

A pesar de los diferentes sistemas de diagnóstico basados en biomarcadores, las anomalías fisiopatológicas, signos clínicos o las alteraciones serológicas, conseguir un diagnóstico específico de *L. infantum* sigue siendo muy complicado, por lo que es de vital importancia intentar clarificar el diagnóstico de la enfermedad para evitar los máximos contagios posibles y poder seguir la respuesta a un tratamiento específico. El diagnóstico de la leishmaniosis en perros debe basarse en un enfoque global que abarque la anamnesis, historia clínica, exploración física y los resultados de todos los análisis de laboratorio que sean capaces de detectar el parásito o evalúen la respuesta inmunitaria del huésped. Parece ser que algunas razas caninas tienen más predisposición a padecer la enfermedad y podría ser que los machos tuvieran mayor riesgo que las hembras para contraer leishmaniosis. Dado que la distribución de la enfermedad no es uniforme, es de vital importancia averiguar si un perro ha estado en cualquier zona endémica conocida o, lo que es lo mismo, potencialmente expuesto al vector flebótomo. También es vital conocer si al perro se le han administrado tratamientos preventivos u otros tratamientos que pudieran inferir en la eficacia de la prevención. Además, una buena anamnesis incluirá todo signo detectado que pueda hacer sospechar de leishmaniosis, como pérdida de peso, cambios cutáneos y poliuria (Maia y Campino, 2018).

Las principales pruebas diagnósticas que se realizan en la actualidad para la leishmaniosis se pueden dividir en parasitológicas, moleculares y serológicas. Dentro de las pruebas parasitológicas utilizadas se encuentran citología o histología con detección del amastigote, inmunohistoquímica y cultivo. Las pruebas moleculares abarcan reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional, anidada y en tiempo real y, por otra parte, las pruebas serológicas incluyen aquellas de tipo cuantitativo como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y de tipo cualitativo (tests rápidos) (Leishvet, 2018).

3.3. Tratamiento

Los tratamientos conocidos en la actualidad para la CanL no son totalmente eficaces y dependen de la detección que se hace en los animales infectados, cuando muchos de ellos pueden ser

portadores asintomáticos (Solano-Gallego et al., 2009). El uso de repelentes, los cuales pueden ser administrados mediante vía oral o vía tópica, e insecticidas, especialmente en perros que viven en aquellas zonas consideradas como endémicas, es uno de los métodos más utilizados para prevenir la enfermedad, sin embargo, aunque su uso sea correcto, estos productos no tienen la capacidad de proteger ante todas las picaduras y son necesarias más medidas de control (Galvez et al., 2018).

Muchos perros responden clínicamente al tratamiento, pero el protozoo no puede ser eliminado completamente del organismo con los medicamentos disponibles actualmente en el mercado (Ettinger et al., 2021).

La terapia más ampliamente utilizada supone una combinación de medicamentos como el antimonio de meglumina y el alopurinol. Su efectividad, cuando se emplean de forma conjunta, parece ser superior al tratamiento con cualquiera de estos dos fármacos administrados de forma individual. Aun así, el pronóstico es variable y muchos perros tratados con esta medicación presentan recurrencia de la enfermedad (Ettinger et al., 2021).

3.4. Prevención y control

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2010), la vacunación es la medida más probable para controlar las enfermedades transmitidas por vectores como la *Leishmania infantum* y se han realizado algunas investigaciones con el objetivo de desarrollar vacunas en contra de la leishmaniasis en humanos. Se han probado vacunas contra CanL y se autorizó una vacuna en Brasil y Europa, pero todavía falta globalizar el tratamiento. Se han comercializado seis vacunas para la prevención de la CanL: Leishmune[®] y Leish-Tec[®] en Brasil, LetiFend[®] en Europa, Leishguard[®] y Canileish[®], que actualmente están fuera de mercado (Vélez y Gallego, 2020), y la más novedosa en España, Neoleish[®], vacuna de tercera generación basada en ADN recombinante utilizada vía nasal tanto para reducir el riesgo de infección tras la exposición al parásito como para disminuir la presencia del mismo en más de un 90%, según el estudio de Alonso et al. (2023).

A pesar de los últimos avances en cuanto diagnóstico y tratamiento de la leishmaniasis, todavía queda mucho camino por recorrer y es de suma importancia conocer las novedades para el abordaje de esta enfermedad tan importante a nivel zoonótico.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Esta revisión bibliográfica surge como necesidad de ampliar los conocimientos en los métodos diagnósticos y tratamientos más actualizados para la *Leishmania infantum* en veterinaria, ante la perspectiva de dilucidar los mecanismos de la enfermedad y las nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas para su control.

4.2. Objetivos específicos

1. Exponer los signos clínicos y métodos diagnósticos actuales más comunes de la leishmaniosis en gatos.
2. Exponer los signos clínicos y métodos diagnósticos actuales más comunes de la leishmaniosis en perros.
3. Evaluar la presencia de métodos diagnósticos novedosos para la CanL.
4. Clasificar y describir los distintos tipos de tratamiento de la leishmaniosis en gatos.
5. Clasificar y describir los distintos tipos de tratamiento de la leishmaniosis en perros.
6. Describir las terapias para la CanL que actualmente se encuentran en investigación.
7. Describir los métodos preventivos más eficaces frente la leishmaniosis en gatos.
8. Describir los métodos preventivos más eficaces frente la leishmaniosis en perros.
9. Exponer los métodos diagnósticos actuales para evaluar la resistencia en el tratamiento de la CanL.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo, se realizó una revisión de artículos, guías y libros incluidos en las principales bases de datos biomédicas. Las bases de datos consultadas mediante los distintos buscadores académicos nos proporcionaron información actualizada y los estudios más recientes sobre la *Leishmania infantum*, en su diagnóstico y terapia.

Los buscadores académicos que se utilizaron fueron: Pubmed y Google Scholar. También se revisaron temas específicos relacionados con este trabajo en libros y guías de referencia en la materia,

así como en repositorios digitales de distintas universidades y recursos digitales específicos para veterinaria.

La búsqueda se llevó a cabo de septiembre a noviembre de 2023 y se repitió en mayo de 2024 por si existiese nueva evidencia científica publicada durante los meses en los que se estaba elaborando el presente trabajo. Se incluyeron aquellos artículos publicados en el periodo de tiempo de los últimos 15 años. Se realizaron diferentes búsquedas tanto en Pubmed como en Google Scholar y se optó primero por una búsqueda simple con el booleano AND.

Las palabras clave fueron "*leishmania infantum*", "*treatment*" y "*diagnosis*", todas ellas ubicadas en el título o el abstract del artículo. Se añadió para "*treatment*" el booleano OR "*therapy*", y para "*diagnosis*" el booleano OR "*diagnostic*" quedando como estrategia de búsqueda: (*leishmania infantum*) AND (*diagnosis OR diagnostic*) AND (*treatment OR therapy*). Además, no solo se han consultado los artículos obtenidos a través de estas palabras clave, sino que también se ha utilizado parte de la bibliografía que formaba parte de estos artículos científicos. Para incluir el máximo número posible de artículos, tal como se comentó anteriormente, se amplió la búsqueda a todos aquellos artículos publicados en los últimos 15 años.

Los **criterios de inclusión** para la selección de artículos fueron:

- Artículos con texto completo.
- Artículos cuya muestra fueran perros o gatos.
- Artículos publicados en los últimos 15 años.
- Artículos en idioma inglés o español.
- Para la elaboración de la discusión: artículos de alto impacto evaluados con la herramienta de análisis del Scimago Journal & Country Rank (SJR), a excepción de los artículos extraídos del repositorio digital de las universidades (tesis doctorales y trabajo de fin de grado), artículos de la revista oficial de la Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeño Animales y del diario digital de los veterinarios (Portal Veterinaria), así como de libros y guías de referencia en veterinaria a los que no se les puede aplicar la herramienta SJR.

Como **criterios de exclusión** se utilizaron:

- Artículos que no abordaron nuestro tema de interés.
- Artículos en idioma diferente a inglés o español.
- Artículos con muestra animal que no fueran perros o gatos.
- Para la elaboración de la discusión: artículos de bajo impacto SJR o no incluidos en el Journal Citation Report (JCR).

6. RESULTADOS

Se encontraron un total de 413 estudios en la primera búsqueda realizada. Tras leer el título y el resumen, se preseleccionaron 82 de ellos para llevar a cabo una lectura más exhaustiva del texto completo y analizar si los estudios eran aptos para estar presentes en esta revisión bibliográfica.

Tras su análisis, finalmente, se seleccionaron 64 artículos de nuestra búsqueda bibliográfica, descartando 19 artículos, ya que no cumplían los criterios de inclusión estipulados.

Además de los estudios hallados mediante la búsqueda bibliográfica, se añadieron otros documentos que se encontraron a partir de otras fuentes de interés en la materia, como repositorios digitales de distintas universidades (7), artículos en la revista oficial de la Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeño Animales y del diario digital de los veterinarios (2), guías del grupo de expertos Leishvet (3); incluyendo además un libro denominado Tratado de Medicina Interna Veterinaria, cuyos editores son Ettinger y Feldman, de gran interés en Veterinaria y, en concreto, del tema a tratar.

Como se puede observar en la Figura 1, el 92% de los documentos consultados estaban publicados en los últimos 10 años y el 40% en los últimos 5 años.

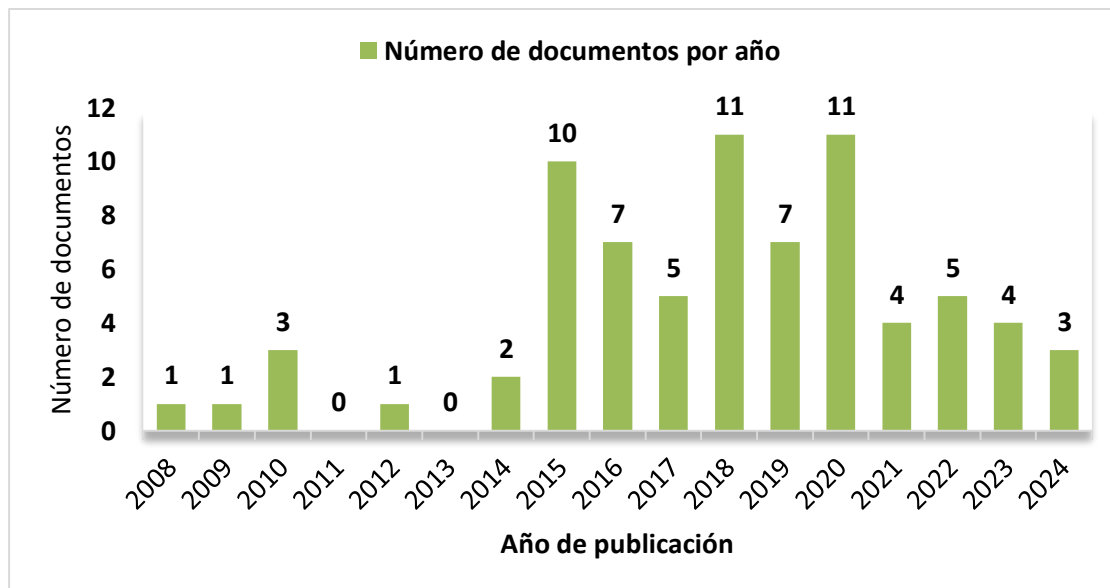
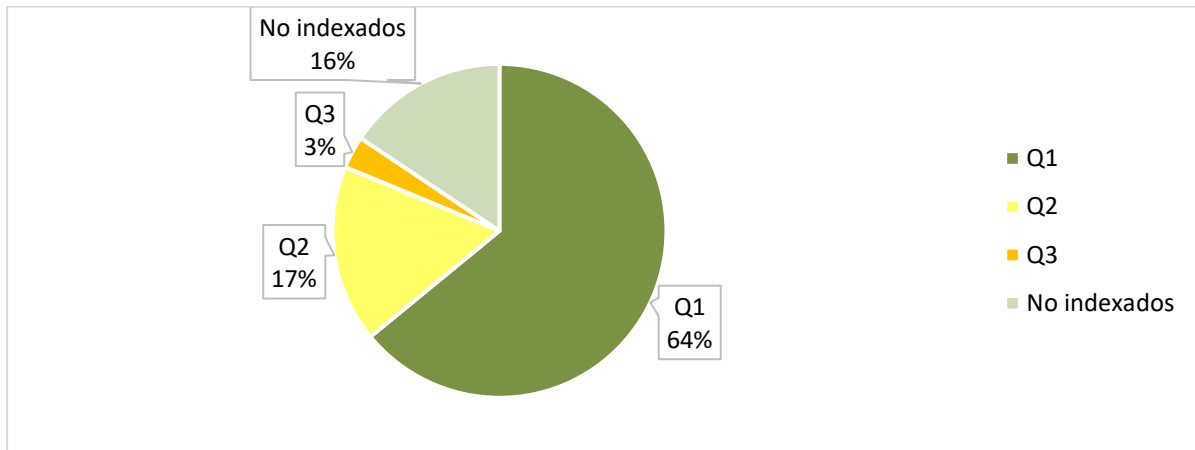


Figura 1. Número de documentos revisadas por año de publicación

Para evaluar el impacto y la influencia científica de las revistas académicas donde estaban publicados los artículos seleccionados, se utilizó la herramienta de análisis Scimago Journal & Country

Rank (SJR), y los resultados de los cuartiles (Q) de los documentos consultados se presentan en la Figura 2.



Nota: Q1, Q2 y Q3 representan al cuartil 1, 2 y 3 respectivamente. No indexados son artículos no incluidos en el Journal Citation Report (JCR)

Figura 2. Medida de impacto SJR (cuartiles) de los documentos consultados

La Figura 3 nos muestra la clasificación de la documentación revisada según la temática y población estudiada, teniendo en cuenta que había muchos artículos que analizaban tanto el diagnóstico como el tratamiento, y otros que analizaban tanto perros como gatos.

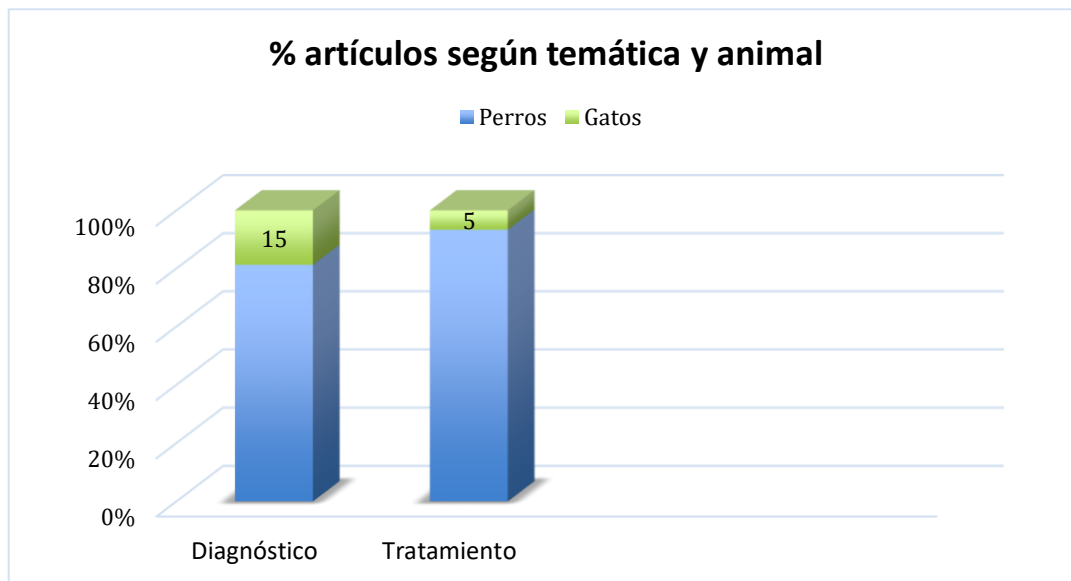


Figura 3. Temática de la literatura consultada

Los resultados del análisis bibliométrico con las principales características, tanto de los artículos incluidos mediante la búsqueda como del libro, guía de expertos de interés incluidos y repositorios digitales de universidades, se presentan en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3.

Tabla 1. Principales características de los artículos incluidos

Autor (año)	Título	Tipo de estudio	Cuartil	Medida de impacto (SJR)
Abass et al. (2020)	Leishmaniasis in Saudi Arabia: Current situation and future perspectives	Revisión bibliográfica	Q3	0.453
Ahuir-Baraja et al. (2021)	Feline Leishmaniosis: An Emerging Public Health Problem	Revisión bibliográfica	Q1	0.55
Alonso et al. (2023)	A non-replicative antibiotic resistance-free DNA vaccine delivered by the intranasal route protects against canine leishmaniasis	Ensayo clínico	Q1	1.87
Alvar et al. (2012)	Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of its Incidence	Estudio descriptivo de revisión global	Q1	0.84
Armúa y Venzal (2019)	Leishmaniosis: breve puesta al día	Revisión bibliográfica	-	-
Basso et al. (2016)	Successful treatment of feline leishmaniosis using a combination of allopurinol and N-methyl-glucamine antimoniate	Ensayo clínico	Q2	0.7
Baxarias et al. (2023)	A blinded, randomized and controlled multicenter clinical trial to assess the efficacy and safety of Leisguard® as an immunotherapeutic treatment for healthy <i>Leishmania infantum</i> -seropositive dogs	Ensayo clínico	Q1	0.961
Baxairas et al. (2019)	Immunotherapy in clinical canine leishmaniosis: a comparative update	Revisión bibliográfica	Q1	0.577
Bongiorno et al. (2020)	A single oral dose of fluralaner (Bravecto®) in dogs rapidly kills 100% of blood-fed <i>Phlebotomus perniciosus</i> , a main visceral leishmaniasis vector, for at least 1 month after treatment	Ensayo clínico	Q1	0.644
Brianti et al. (2019)	Treatment and long-term follow-up of a cat with leishmaniosis	Ensayo clínico	Q1	0.961
Brianti et al. (2017)	Prevention of feline leishmaniosis with an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% polymer matrix collar	Ensayo de campo aleatorizado	Q1	0.961
Burza et al. (2018)	Leishmaniasis	Revisión bibliográfica	Q1	12.11
Cacheiro-Llaguno et al. (2019)	Role of circulating immune complexes in the pathogenesis of canine leishmaniasis: New players in vaccine development	Revisión bibliográfica	Q2	0.909
Chara et al. (2015)	Comparative genomic and phylogenetic analyses of <i>Leishmania amazonensis</i> and <i>Leishmania infantum</i> reveal a consistent	Investigación de genómica comparativa y análisis	Q1	0.72

	phylogeny for all <i>Leishmania</i> species and evidence for a clade specific to South America	filogenético		
Chávez-Fumagalli et al. (2015)	New delivery systems for amphotericin B applied to the improvement of leishmaniasis treatment	Estudio de investigación aplicada	Q3	0.470
Corpas-López et al. (2015)	(-)- α -bisabolol, a promising oral compound for the treatment of visceral leishmaniasis	Estudio experimental preclínico	Q1	0.902
Costa et al. (2023)	From infection to death: An overview of the pathogenesis of visceral leishmaniasis	Revisión bibliográfica	Q2	0.84
Dalimi et al. (2022)	Assessment of Spring Leaf Extract of <i>Artemisia aucheri</i> Effects on <i>Leishmania tropica/infantum</i>	Estudio experimental	-	-
Dalmau et al. (2008)	Leishmaniosis felina a propósito de un caso clínico. ¿Nos olvidamos de que existe?	Estudio de caso clínico	-	-
Dayakar et al. (2015)	In vitro and in vivo evaluation of anti-leishmanial and immunomodulatory activity of Neem leaf extract in <i>Leishmania donovani</i> infection	Estudio experimental	Q3	0.41
Delgado-Altamirano et al. (2017)	In vitro antileishmanial activity of Mexican medicinal plants	Estudio experimental	Q1	0.62
Fariñas-Guerrero (2017)	Inmunoterapia e inmunoprofilaxis de la leishmaniosis canina. ¿Qué debo saber?	Revisión bibliográfica	-	-
Gálvez et al. (2018)	Controlling phlebotomine sand flies to prevent canine <i>Leishmania infantum</i> infection: A case of knowing your enemy	Revisión bibliográfica	Q1	0.577
García-Torres et al. (2019)	Controlling phlebotomine sand flies to prevent canine <i>Leishmania infantum</i> infection: A case of knowing your enemy	Revisión sistemática	Q1	0.961
Gonçalves et al. (2019)	An overview of immunotherapeutic approaches against canine visceral leishmaniasis: What has been tested on dogs and a new perspective on improving treatment efficacy	Revisión bibliográfica	Q1	1.309
Gonçalves et al. (2021)	Treatment of canine visceral leishmaniasis with Milteforan™ induces <i>Leishmania infantum</i> resistance to miltefosine and amphotericin B	Estudio observacional	Q1	1.380
Hernández et al. (2015)	Unresponsiveness of experimental canine leishmaniosis to a new amphotericin B formulation	Estudio de casos y controles	Q1	0.570

Kasabalis et al. (2020)	A randomized, blinded, controlled clinical trial comparing the efficacy of aminosidine (paromomycin)-allopurinol combination with the efficacy of meglumine antimoniate-allopurinol combination for the treatment of canine leishmaniosis due to <i>Leishmania infantum</i>	Ensayo de campo aleatorizado	Q3	0.517
Kassebaum et al. (2016)	Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015	Revisión sistemática bibliográfica	Q1	12.11
Lombardo et al. (2014)	Papular dermatitis due to <i>Leishmania infantum</i> infection in seventeen dogs: diagnostic features, extent of the infection and treatment outcome	Ensayo clínico	Q1	0.961
López-Fernández et al. (2024)	Abordaje clínico de la Leishmaniosis felina	Revisión clínica	-	-
Llano et al. (2020)	Allopurinol y domperidona en el tratamiento de leishmaniosis visceral canina	Ensayo clínico	Q3	0.11
Maia y Campino (2018)	Biomarkers associated with <i>Leishmania infantum</i> exposure, infection, and disease in dogs	Revisión bibliográfica	Q1	1.308
Manna et al. (2015)	Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol	Estudio de casos y controles	Q1	0.961
Martínez-Subiela et al. (2016)	Serum C-reactive protein and ferritin concentrations in dogs undergoing leishmaniosis treatment	Estudio de casos y controles	Q1	0.577
Matralis et al. (2023)	Intracellular IFN- γ and IL-4 levels of CD4 + and CD8 + T cells in the peripheral blood of naturally infected (<i>Leishmania infantum</i>) symptomatic dogs before and following a 4-week treatment with miltefosine and allopurinol: a double-blinded, controlled and cross-sectional study	Estudio doble ciego, controlado y transversal	Q1	0.555
Meléndez-Lazo et al. (2018)	Clinicopathological findings in sick dogs naturally infected with <i>Leishmania infantum</i> : Comparison of five different clinical classification systems	Revisión bibliográfica	Q1	0.577
Morales-Yuste et al. (2022)	Canine leishmaniasis: Update on epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention	Estudio observacional	Q1	0.524

Moreno (2019)	Assessment of vaccine-induced immunity against canine visceral leishmaniasis	Revisión bibliográfica	Q1	0.737
Nascimento et al. (2022)	Epidemiological and diagnostic aspects of feline leishmaniasis with emphasis on Brazil: a narrative review	Revisión bibliográfica	Q1	0.595
Navarro et al. (2022)	Urinary phoretograms performed by capillary electrophoresis in dogs with chronic disease with or without <i>Leishmania infantum</i> infection	Estudio de casos y controles	Q1	0.737
Noli y Saridomichela kis (2014)	An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by <i>Leishmania infantum</i> (syn. <i>L. chagasi</i>)	Revisión bibliográfica	Q1	0.804
Oliva et al. (2010)	Evaluation of <i>Leishmania infantum</i> pyridoxal kinase protein for the diagnosis of human and canine visceral leishmaniasis	Revisión sistemática	Q2	0.433
Oliveira-da-Silva et al. (2020)	Evaluation of <i>Leishmania infantum</i> pyridoxal kinase protein for the diagnosis of human and canine visceral leishmaniasis	Estudio de casos y controles	Q2	0.866
Paltrinieri et al. (2010)	Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs	Revisión bibliográfica	Q2	0.433
Pennisi y Persichetti (2018)	Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog?	Revisión bibliográfica	Q1	0.710
Pennisi et al. (2015)	LeishVet update and recommendations on feline leishmaniosis	Revisión bibliográfica	Q1	0.961
Pennisi (2015)	Leishmaniosis of companion animals in Europe: an update	Revisión bibliográfica	Q1	0.73
Pereira y Rodríguez (2020)	Estudio molecular de resistencia al antimonio de meglumina (Glucantime®) en aislados de <i>Leishmania</i> sp. De referencia internacional y de pacientes con Leishmaniasis cutánea localizada	Estudio experimental	–	–
Perondi et al. (2018)	Double filtration plasmapheresis in the treatment of hyperproteinemia in dogs affected by <i>Leishmania infantum</i>	Ensayo clínico	Q2	0.39
Proverbio et al. (2016)	Proteinuria reduction after treatment with miltefosine and allopurinol in dogs naturally infected with leishmaniasis	Ensayo clínico	Q2	0.433
Reguera et al. (2016)	Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis	Revisión bibliográfica	Q1	0.710
Ribeiro et al. (2018)	Canine leishmaniasis: An overview of the current status and strategies for control	Revisión bibliográfica	Q2	0.640
Sänger et al. (2024)	Supportive Treatment of a Dog with Leishmaniosis and Severe	Estudio de caso clínico	Q2	0.84

	Glomerulopathy with Immunoabsorption			
Segarra et al. (2017)	Randomized, allopurinol-controlled trial of the effects of dietary nucleotides and active hexose correlated compound in the treatment of canine leishmaniosis	Ensayo de campo aleatorizado	Q1	0.710
Segarra et al. (2018)	Prevention of disease progression in <i>Leishmania infantum</i> -infected dogs with dietary nucleotides and active hexose correlated compound	Ensayo de campo aleatorizado	Q1	0.961
Serrano et al. (2015)	Oral Particle Uptake and Organ Targeting Drives the Activity of Amphotericin B Nanoparticles	Estudio experimental	Q1	0.94
Solano-Gallego et al. (2009)	Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis	Revisión bibliográfica	Q1	0.710
Toepp et al. (2018)	Randomized, controlled, double-blinded field trial to assess <i>Leishmania</i> vaccine effectiveness as immunotherapy for canine leishmaniosis	Estudio doble ciego, controlado y transversal	Q1	0.577
Travi et al. (2018)	Canine visceral leishmaniasis: Diagnosis and management of the reservoir living among us	Revisión bibliográfica	Q1	1.298
Velez y Gallego (2020)	Commercially approved vaccines for canine leishmaniosis: a review of available data on their safety and efficacy	Revisión bibliográfica	Q2	0.793
Yasur-Landau et al. (2016)	Allopurinol Resistance in <i>Leishmania infantum</i> from Dogs with Disease Relapse	Revisión bibliográfica	Q1	1.298
Yimam y Mohebbali (2020)	Effectiveness of insecticide-impregnated dog collars in reducing incidence rate of canine visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis	Revisión sistemática y metaanálisis	Q1	0.855

Tabla 2. Principales características de los libros y guías de expertos incluidos

Autor y año	Título	ISBN y edición
Ettinger S. et al. Julio, 2021	Tratado de Medicina Interna Veterinaria	9788418706110 8ª edición
World Health Organization (2010)	Control of the leishmaniasis	9789241209496 Technical report series 949
Leishvet guidelines 2024	Fact Sheet canine & feline leishmaniosis	Webpage: www.leishvet.org

Tabla 3. Principales características de las tesis doctorales incluidas

Autor (año)	Título	Tipo de estudio	Repositorio digital
Baxairas y Solano-Gallego (2022)	<i>Leishmania infantum</i> infection in dogs: from diagnosis to immunotherapy and prevention	Revisión bibliográfica	Universidad Autónoma de Barcelona
Corpas-López (2015)	Nuevas Perspectivas en el Tratamiento de la Leishmaniosis: Evaluación de Derivados Hidroxámicos y (-)- α -Bisabolol	Investigación experimental	Universidad de Granada
González-Álvarez (2017)	Eficacia y tolerabilidad de una nueva formulación de Anfotericina B en perros naturalmente infectados por <i>Leishmania</i>	Ensayo clínico	Universidad CEU Cardenal Herrera
Hernández-Martínez (2016)	Estudio de la infección por <i>Leishmania infantum</i> en el perro: utilidad de las técnicas diagnósticas no invasivas y nuevas alternativas terapéuticas	Estudio experimental	Universidad Complutense de Madrid
Quer-Estañol (2020)	Una revisió bibliogràfica de la leishmània i la presentació de casos clínics amb autovacuna com a mètode de tractament	Revisión bibliográfica	Universidad de Lleida
Martínez-Bleda (2021)	Tratamiento actual y nuevas terapias de la Leishmaniosis canina	Revisión bibliográfica	Universidad de Lleida
Κασαμπαλής, Δ. (2020)	Comparative study of the efficacy and safety between aminosidine (paromomycin) and meglumine antimonate for the treatment of canine leishmaniosis due to <i>Leishmania infantum</i>	Ensayo clínico	Universidad de Tesalia

7. DISCUSIÓN

A continuación, se exponen los resultados hallados en esta revisión bibliográfica sobre los principales métodos diagnósticos empleados, así como los principales tratamientos para combatir la enfermedad de leishmaniosis. Como nuestra muestra de estudio está formada por gatos y perros, se han separado por apartados cada uno de los animales objetos de estudio.

7.1. Diagnóstico

7.1.1. Gatos

La leishmaniosis felina presenta diferentes estadios y, en función de cada uno, los signos clínicos, diagnóstico y pautas de tratamiento varían. Se ha observado que, en los estadios más leves, existe poca afectación de inmunoglobulinas, siendo estas casi indetectables por métodos diagnósticos específicos utilizados. Sin embargo, el nivel de albúmina desciende en estadios primarios, pudiendo ser identificada desde los primeros estadios. Por otro lado, cuando los estadios de la enfermedad pasan a ser más graves, los niveles de anticuerpos son fácilmente detectados por las pruebas realizadas. Respecto a la pauta de tratamiento, se considera el suministro de fármacos especializados en estadios medios y graves, basando únicamente la pauta de tratamiento en los primeros estadios en observación de la evolución del animal (López-Fernández et al. 2024).

Los principales signos clínicos que la literatura muestra como frecuentes, inusuales y raros, en casos de leishmaniosis en gatos, se presentan en la Tabla 4 (Ahuir-Baraja et al., 2021; Dalmau et al., 2008; García-Torres et al., 2022; Leishvet, 2024; Nascimento et al., 2022; Pennisi y Persichetti, 2018; Pennisi et al., 2015), así como los hallazgos laboratoriales que se presentan en la Tabla 5 (Leishvet, 2024).

Tabla 4. Hallazgos clínicos en la leishmaniosis felina

Región	Hallazgos clínicos
General	<ul style="list-style-type: none"> - Linfadenomegalia* - Hepatoesplenomegalia*** - Hipoplasia linfoide de bazo*** - Pérdida de peso** - Anorexia**

	<ul style="list-style-type: none"> - Letargia** - Diarrea*** - Fiebre*** - Poliuria/polidipsia***
Cutáneo y mucocutáneo	<ul style="list-style-type: none"> - Nódulos cutáneos* - Úlceras cutáneas y/o mucocutáneas* - Dermatitis papular*** - Alopecia*** - Prurito*** - Ictericia***
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> - Conjuntivitis** - Uveítis** - Blefaritis nodular y/o ulcerativa**
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones del plano nasal*** - Lesiones orales ** - Mastitis*** - Abortos***

Nota. *Frecuente: alrededor del 50% de los casos, ** inusual: alrededor del 30% de los casos, *** raro: alrededor del 25% de los casos

Tabla 5. Hallazgos laboratoriales en la Leishmaniosis felina

Frecuentes	Inusuales	Raros
-Hiperglobulinemia	- Proteinuria	- Azotemia
-hipergammaglobulinemia	- Anemia no regenerativa	- Hipoalbuminemia
		- Monocitosis
		- Neutrofilia
		- Pancitopenia

A pesar de los signos claros, en ocasiones evidentes, que acontecen en casos de leishmaniosis felina, para lograr un diagnóstico más certero resulta recomendable la realización de otras técnicas que concluyan en un diagnóstico seguro (Ahuir-Baraja et al., 2021). Para analizar los principales métodos diagnósticos de leishmaniosis en gatos, se han establecido los siguientes subapartados: técnicas serológicas, técnicas moleculares y técnicas parasitológicas.

7.1.1.1. Técnicas serológicas

Según la revisión realizada por Ahuir-Baraja et al. (2021), actualmente las técnicas serológicas empleadas para el diagnóstico de leishmaniosis en gatos parecen no ser lo suficientemente útiles por sí solas, por lo que, para su mayor efectividad, se recomienda la combinación con técnicas parasitológicas y técnicas moleculares. A pesar de ello, se ha desarrollado una nueva prueba basada en la observación de anticuerpos mediante inmunofluorescencia, desembocando en buenas aportaciones para el diagnóstico de leishmaniosis en gatos (Ahuir-Baraja et al., 2021; Dalmau et al., 2008; García-Torres et al., 2022; Nascimento et al., 2022), donde un título positivo de $\geq 1/40$ puede ser un punto de corte útil en gatos enfermos (García-Torres et al., 2022). En concreto, en casos donde existe infección por *L. infantum* en gatos, se observan como indicadores niveles altos de gammaglobulinas, amiloide A y alfa-2 globulina, aunque se propone más investigación en este ámbito con el fin de encontrar otro tipo de marcadores definitivos (Ahuir-Baraja et al., 2021).

En el caso del ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) se propone que, para mejores resultados, se combine con otras técnicas diagnósticas, ya que en ocasiones sus resultados pueden resultar discrepantes (Ahuir-Baraja et al., 2021; Dalmau et al., 2008). Aun así, la mayoría de los estudios sobre métodos diagnóstico en leishmaniosis felina se ha realizado en el tipo LV y se afirma que, en esta variante de la enfermedad, el método ELISA resulta el más eficaz, ya que presenta entre un 97% y un 100% de especificidad en estos casos (Ahuir-Baraja et al., 2021; Nascimento et al., 2022). Actualmente no se disponen de pruebas validadas rápidas para detectar anticuerpos contra *L. infantum* en gatos (Leishvet, 2024).

7.1.1.2. Técnicas moleculares

En las actuales prácticas clínicas, el método diagnóstico mediante el uso de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), tanto en médula ósea como en sangre periférica, ofrece resultados óptimos para la leishmaniosis en gatos (Ahuir-Baraja et al., 2021; Dalmau et al., 2008; Nascimento et al., 2022), debido a su alta sensibilidad a la hora de confirmar la presencia de *L. infantum* aunque, sin embargo, resulta relevante destacar que la detección del ADN del parásito dentro del animal no confirma, necesariamente, la existencia de infección (Ahuir-Baraja et al., 2021).

7.1.1.3. Técnicas parasitológicas

Podemos utilizar la evaluación citológica de cualquier lesión mucocutánea, de algún nódulo linfático agrandado o de cualquier otra lesión que encontremos en bazo o cualquier otro órgano

evidenciado por endoscopia o alguna técnica de imagen. Los hallazgos citológicos compatibles con leishmaniosis felina (FeL) (hiperplasia linfoidea en órganos linfoides, neutrofilia y/o macrófagos como inflamación linfoplasmocelular) y/o la visualización de amastigotes es sugestivo o nos confirma la infección por *L. infantum* respectivamente. La citología también nos permite detectar comorbilidades y otras patologías con signos clínicos compatibles con FeL (Leishvet, 2024).

7.1.2. Perros

La leishmaniosis canina presenta diferentes estadios, los cuales sirven de guía al veterinario a la hora de aplicar una pauta de tratamiento concreta, además de servir como método de predicción del posible pronóstico de la enfermedad. Dentro de estos estadios se encuentran los siguientes (Leishvet, 2018, 2024):

- ESTADIO I (Enfermedad leve): los niveles de anticuerpos son bajos y el animal presenta signos clínicos leves como linfadenomegalia localizada y dermatitis papular. No se suelen observar alteraciones clinicopatológicas y la función renal es normal (creatinina < 1.4 mg/dL y sin proteinuria: ratio proteína/creatinina en orina (UPC) < 0.5). Se recomienda monitorización del transcurso de la enfermedad.
- ESTADIO II (Enfermedad moderada): los niveles de anticuerpos son moderados y los signos clínicos se manifiestan combinando los signos clínicos del estadio I junto con la aparición de lesiones cutáneas difusas o simétricas como dermatitis exfoliativa, onicogriposis, úlceras (nasales, en almohadillas, relieves óseos, uniones mucocutáneas), linfadenomegalia generalizada, reducción del apetito y pérdida de peso. Las alteraciones clinicopatológicas halladas son anemia leve no-regenerativa, hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia, síndrome de hiperviscosidad sérica. Se subdivide en estadio IIa cuando la función renal es normal y estadio IIb cuando la creatinina es < 1.4 mg/dL y la UPC entre 0.5 y 1. Como pauta de tratamiento se recomienda alopurinol junto con antimonioato de meglumina (Glucantime®) o miltefosina (Milteforan®), y seguimiento de las guías IRIS para manejo de la enfermedad renal.
- ESTADIO III (Enfermedad severa): los niveles de anticuerpos pasan a ser medios o altos y los signos clínicos combinan los estadios I y II junto con otros signos debidos a depósitos de inmunocomplejos. Las alteraciones clinicopatológicas posibles son las descritas en el estadio II junto con enfermedad renal crónica y, en cuanto a su pauta de tratamiento, se recomienda la mencionada en el estadio II.
- ESTADIO IV (Enfermedad muy severa): se considera la forma más grave de enfermedad donde

los niveles de anticuerpos son medios o altos. Los signos clínicos pasan a ser los del estadio III junto con afecciones más graves como tromboembolismo pulmonar, síndrome nefrótico y enfermedad renal en fase terminal. Las alteraciones clínicas combinan las descritas en el estadio II y III, y para su tratamiento se recomienda una elección de forma individualizada dependiendo de cada caso específico.

En la Tabla 6, se muestran los principales hallazgos clínicos acontecidos en casos de CanL de manera general y en la Tabla 7 los principales hallazgos laboratoriales que podemos encontrar.

Tabla 6. Hallazgos clínicos en la leishmaniosis canina

Región	Hallazgos clínicos
General	<ul style="list-style-type: none"> - Linfadenomegalia localizada y/o generalizada - Pobre estado nutricional o caquexia - Pérdida de peso - Pérdida o incremento de apetito - Poliuria y polidipsia - Vómitos - Diarrea - Hipotrofia muscular - Letargia - Mucosas pálidas - Epistaxis - Hepatoesplenomegalia - Cojera/hinchazón articular (poliartritis erosiva o no erosiva, osteomielitis y polimiositis) - Fiebre - Glomerulonefritis
Cutáneo y mucocutáneo	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatitis descamativa - Dermatitis ulcerosa - Dermatitis papular - Dermatitis nodular - Dermatitis pustular - Dermatitis exfoliativa con o sin alopecia

	<ul style="list-style-type: none"> - Onicogriposis y/o onicopatía - Lesiones nasales similares al lupus y al pénfigo - Hiperqueratosis nasodigital
Oculares	<ul style="list-style-type: none"> - Blefaritis (exfoliativa, ulcerativa o nodular) - Lesiones conjuntivales difusas o nodulares - Queratoconjuntivitis - Queratitis nodular - Lesiones esclerales - Lesiones de úvea anterior y posterior (coriorretinitis, hemorragias y desprendimiento de retina) - Endoftalmitis - Complicaciones de las enfermedades uveales (glaucoma y panoftalmitis) - Lesiones orbitarias granulomatosas o miositis de los músculos extrínsecos
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Afectación neurológica o gastrointestinal - Lesiones mucocutáneas y ulcerativas o nodulares en mucosas (oral, nasal y genital) - Epistaxis - Miositis masticatoria atrófica - Trastornos vasculares (vasculitis sistémica o tromboembolismo arterial)

Nota. Cacheiro-Llaguno et al., 2021; Leishvet, 2018, 2024; Lombardo et al., 2014; Paltrinieri et al., 2010

Tabla 7. Hallazgos laboratoriales en la leishmaniasis canina

Región	Hallazgos clínicos
-Anemia normocítica normocrómica arregenerativa	- Hiperproteinemia
- Leucocitosis o leucopenia	- Hiperglobulinemia
-Trombocitopenia	- Hipoalbuminemia
-Alteraciones en la hemostasia secundaria y fibrinólisis	- Descenso de la ratio albúmina/globulina
	- Azotemia renal
	- Elevación de enzimas hepáticas
	- Proteinuria

Al igual que ocurre en la leishmaniosis felina, los signos anteriormente mencionados pueden ser un indicativo de la presencia de infección, aunque, para establecer un diagnóstico seguro y confirmar la etiología de la infección, existen una serie de pruebas complementarias compuestas por: técnicas serológicas, técnicas moleculares y técnicas parasitológicas (Morales-Yuste et al., 2022).

7.1.2.1. Técnicas serológicas

La seroconversión de las células inmunes tras ser infectadas por *L. infantum* ocurre en un periodo breve de pocos meses de infección, lo que ayuda a que las técnicas serológicas sean efectivas (Morales-Yuste et al., 2022) y, por otra parte, la respuesta humoral específica que acontece da como resultados niveles altos de inmunoglobulinas (Morales-Yuste et al., 2022; Navarro et al., 2022; Paltrinieri et al., 2010). Sin embargo, resulta importante destacar que la presencia de anticuerpos no indica que realmente el organismo del animal esté combatiendo una infección real, sin poder distinguir con evidencia entre inmunidad o infección, siendo una desventaja que rodea a este tipo de técnicas (Morales-Yuste et al., 2022; Noli y Saridomichelakis., 2014; Solano-Gallego et al., 2009). Con tal de paliar este efecto negativo, se recomienda el procedimiento reiterado de la prueba conocida como Test de Inmunofluorescencia de Anticuerpos (IFAT) o la combinación con otras pruebas no serológicas (Morales-Yuste et al., 2022), donde la unión específica de anticuerpos y la concentración relativa (título de anticuerpos) son revelados mediante el uso de anticuerpos fluorescentes (Paltrinieri et al., 2010).

A pesar de los marcadores específicos que se pueden detectar mediante técnicas serológicas para el diagnóstico de CanL, según el estudio llevado a cabo por Maia y Campino (2018), hoy en día ninguno de estos marcadores se asocia con un diagnóstico certero ni con la posible resistencia o susceptibilidad, ya que el sistema inmune cuenta con múltiples complejos de citoquinas, quimiocinas y otras poblaciones celulares capaces de desarrollar una respuesta inmune eficaz.

El método ELISA es una prueba con sensibilidad media-alta, la cual aumenta cuando se utilizan niveles altos de anticuerpos. Además, mediante esta prueba se permite cuantificar los títulos de anticuerpos específicos (Baxairas et al., 2022; Paltrinieri et al., 2010). Con tal de afirmar la eficacia real del método ELISA en el estudio realizado por Oliveira et al. (2020), los resultados concluyeron que esta técnica resulta ser una herramienta con mayor sensibilidad en casos concretos de LV y en casos de perros sintomáticos.

7.1.2.2. Técnicas moleculares

Debido a su alta sensibilidad, la técnica de PCR resulta un método no invasivo para evaluar a aquellos perros de los cuales se sospecha que pueden presentar CanL, especialmente en casos donde los parásitos no sean visualizados mediante citología (Lombardo et al., 2014; Martínez-Subiela et al., 2016; Morales-Yuste et al., 2022). Actualmente, la especificidad de la PCR suele encontrarse en valores comprendidos entre 95% a 100%, dando como resultado alta fiabilidad (Travi et al., 2018). Cabe destacar que la sensibilidad de esta técnica va ligada al tipo de variante que se realice (PCR convencional, PCR anidada, PCR-ELISA o PCR en tiempo real) y a la secuencia de ADN diana que se utilice (Morales-Yuste et al., 2022; Travi et al., 2018), siendo la PCR en tiempo real considerada la más fiable debido a su alta sensibilidad (Travi et al., 2018). Además, también es relevante conocer que algunos tipos de PCR son más eficaces para el género *Leishmania*, pero no todas son tan específicas para el género *Leishmania infantum* (Morales-Yuste et al., 2022; Paltrinieri et al., 2010).

7.1.2.3. Técnicas parasitológicas

Las técnicas parasitológicas usadas en el diagnóstico de la CanL se dividen en examen microscópico y métodos de cultivo (Morales-Yuste et al., 2022).

a) Examen microscópico

Las observaciones que se realizan mediante microscopio se basan en la búsqueda de amastigotes teñidos en médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado, siendo un método de diagnóstico concluyente acorde a los estudios publicados por Morales-Yuste et al. (2022) y Ribeiro et al. (2018). Sin embargo, se han encontrado discrepancias en la sensibilidad específica del método entre ambos autores. Según Morales-Yuste et al. (2022), la sensibilidad es del 52% al 86% en médula ósea y de 52% al 58% para ganglios linfáticos, y para Ribeiro et al. (2018) la sensibilidad del método está entre 60% y 85% para médula ósea, y entre 30% y 40% para ganglios linfáticos. Aunque la diferencia de sensibilidad no es del todo elevada, sería recomendable más investigación acerca de este punto, en concreto para ganglios linfáticos. Del mismo modo, Morales-Yuste et al. (2022) proponen que para aumentar su eficacia se requiere experiencia en el ámbito, así como tiempo, además de prestar especial atención a los posibles falsos positivos.

b) Cultivo

El cultivo como medio diagnóstico para la CanL es un procedimiento que, actualmente, no se realiza como rutinario, ya que su uso está más destinado a cuestiones epidemiológicas y/o de investigación. Sin embargo, en el siglo pasado se llevaba a cabo utilizando electroforesis isoenzimática con el fin de detectar las cepas posibles de *Leishmania infantum* (Morales-Yuste et al., 2022).

7.1.2.4. Otras técnicas en investigación

El uso de la electroforesis capilar urinaria (UCE) como herramienta de laboratorio para la detección temprana de enfermedades renales en perros es una necesidad clínica dada la tardía manifestación de marcadores séricos como la creatinina.

Navarro et al. (2022) realizaron un estudio sobre electroforesis capilar urinaria en perros con enfermedades crónicas, con o sin infección por *Leishmania infantum*, cuyos resultados sugieren que la UCE es una técnica prometedora y no invasiva que podría utilizarse como parte del diagnóstico precoz de la enfermedad renal, así como para su seguimiento en perros con enfermedad renal debida a diferentes patologías.

7.2. Tratamiento

7.2.1. Gatos

La literatura propone que, aproximadamente, la mitad de los gatos infectados por *L. infantum* y que desarrollan leishmaniosis pueden recuperarse de manera espontánea sin necesidad de aplicar un tratamiento concreto. Sin embargo, en otras ocasiones resulta necesario llevar a cabo una pauta de tratamiento específica para combatir la enfermedad (Ahuir-Baraja et al., 2021).

7.2.1.1. Tratamiento farmacológico

La aplicación de alopurinol en gatos parece ser bastante efectivo para el tratamiento de leishmaniosis felina y es considerado fármaco de elección, aunque, sin embargo, las industrias farmacéuticas se encuentran investigando acerca de las posibles recaídas que pueden acontecer tras su administración (Ahuir-Baraja et al., 2021; Basso et al., 2016; Brianti et al., 2017; Pennisi y Persichetti,

2018; Pennisi et al., 2015). A pesar de ser el tratamiento más utilizado a día de hoy en los felinos, según los estudios realizados por Brianti et al. (2017), Pennisi y Persichetti (2018) y por Pennisi et al. (2015), pueden aparecer efectos secundarios y el animal debe ser monitorizado sistémicamente durante todo el tratamiento, especialmente aquellos que padezcan afección renal.

La posología establecida para este compuesto es la siguiente (Ahuir-Baraja et al., 2021; Basso et al., 2016; García-Torres et al., 2019; Pennisi et al., 2015; Leishvet, 2024):

- 10 mg/kg vía oral cada 12 horas.
- 20 mg/kg vía oral cada 24 horas.

La recomendación de duración del tratamiento con alopurinol para leishmaniosis en gatos es de al menos 6 meses (Ahuir-Baraja et al., 2021) o incluso 12 meses (Leishvet, 2024). Además de la ingesta de alopurinol en solitario, también se recomienda la combinación de este fármaco con otros fármacos como es el antimonio de meglumina, siendo este el tratamiento farmacológico de segunda elección (Ahuir-Baraja et al., 2021; Basso et al., 2016; Pennisi y Persichetti, 2018; Pennisi et al., 2015), a pesar de que la posible resistencia del antimonio de meglumina es objeto de estudio actualmente. La dosis en estos casos de antimonio de meglumina es de 50 mg/kg cada 24h vía subcutánea durante 30 días (Leishvet, 2024). Por otra parte, también se han dispensado flavonoides como la fisetina para tratar esta patología (Ahuir-Baraja et al., 2021).

7.2.1.2. Otros tratamientos

Hay que tener en cuenta que actualmente el tratamiento contra la leishmaniosis felina no está perfectamente establecido, por lo que la prevención adquiere un papel muy importante (Ahuir-Baraja et al., 2021; Pennisi y Persichetti, 2018).

Como método preventivo, la principal herramienta es el uso de un collar compuesto por 10% de imidacloprid y 4,5% de flumetrina, Seresto[®] de nombre comercial, el cual ha demostrado su eficacia en el 75% de los casos (Ahuir-Baraja et al., 2021; Brianti et al., 2017). El uso de repelentes en gatos no está del todo aceptado debido a la toxicidad que presentan sus componentes para estos animales, siendo los principales componentes piretrinas y piretroides (Ahuir-Baraja et al., 2021), aunque, sin embargo, siguiendo el estudio publicado por Brianti et al. (2017), dichos componentes resultan seguros y eficaces en gatos, sin resultar tóxicos para los animales que los portan (Brianti et al., 2017).

Por último, resulta importante destacar que un entorno limpio y la restricción de los gatos para salir son medidas preventivas útiles y eficaces en contra de la leishmaniosis felina (Ahuir-Baraja

et al., 2021).

7.2.2. Perros

El tratamiento contra la CanL se caracteriza por las altas tasas de recaída, aunque se utilicen fármacos específicos para combatirla. Además, resulta complicado la curación total de la patología, aunque se combinen varios fármacos, por lo que el gran desafío para curar la CanL recae en conseguir un tratamiento eficaz, sin efectos adversos y que logre controlar por completo la carga parasitaria (Gonçalves et al., 2019; Miró et al., 2018; Morales-Yuste et al., 2022; Noli y Saridomichelakis, 2014).

Las estrategias publicadas sobre el tratamiento de leishmaniosis en perros insisten en que el animal debe ser monitorizado y, además, se le debe realizar un seguimiento durante y después de las intervenciones terapéuticas. Para una correcta evaluación, se deben examinar los parámetros clínicos y clínicos-patológicos, los cuales incluyen hematología, bioquímica sérica, electroforesis de proteínas séricas y análisis completo de orina y, además, estos parámetros deben ser controlados al finalizar el primer mes del primer tratamiento, cada 3-4 meses hasta que se logre una completa recuperación y una vez terminado el tratamiento, cada 6-12 meses (Noli y Saridomichelakis, 2014; Oliva et al., 2010).

7.2.2.1. Tratamiento farmacológico

a) Leishmanicidas

Como ocurre en la leishmaniosis felina, el antimonio de meglumina (Glucantime®) también es un fármaco de elección para el tratamiento de CanL (Manna et al., 2015; Morales-Yuste et al., 2022), a pesar de que presenta algunas desventajas como la alta toxicidad (Morales-Yuste et al., 2022), además de no conseguir eliminar por completo la carga parasitaria del animal, por lo que se propone la combinación de este fármaco con otros compuestos (Reguera et al., 2016). A pesar de ello, se ha demostrado que presenta una elevada eficacia clínica tras su administración y que, además, es más apto y eficaz que el tratamiento basado en miltefosina (Manna et al., 2015).

La combinación de antimonio de meglumina con alopurinol es considerada en los estudios realizados por Κασαμπλής (2020), Oliva et al. (2010), Reguera et al. (2016), Ribeiro et al. (2016) y Solano-Gallego et al. (2009), como un tratamiento muy acertado para la CanL y que, actualmente, empieza a desbancar a los tratamientos tradicionales. La dosis administrada de la combinación de

ambos fármacos es de 100 mg/kg una vez al día subcutánea, o repartida en dos dosis, durante 1-2 meses junto con alopurinol vía oral a 10 mg/kg cada 12 horas en un periodo de 6 a 12 meses, según el cuadro clínico. Con este protocolo se observa una mejoría en un 80% de los animales tratados a los 2 meses del inicio y de un 90% a los 3 meses. La curación completa de la infección es una excepción, de manera que es casi imposible conseguir la esterilidad. Después del tratamiento es frecuente observar recidivas entre los 12 y 18 meses. Además, hay perros que no responden a la terapia de mantenimiento con alopurinol por la aparición de resistencias cada vez más frecuentes, aunque también hay algunos perros que presentan curación clínica durante 5-7 años (Κασαμπαλής, 2020; Leishvet, 2024; Oliva et al., 2010; Ribeiro et al., 2016).

La miltefosina (milteforan[®]) es un fármaco que sirve como tratamiento para la leishmaniosis en perros, en concreto para su forma más grave, LV, a dosis de 2-2.5 mg/kg cada 24 horas, vía oral durante 28 días, aunque es importante resaltar que, al igual que ocurre con el alopurinol, el milteforan[®] es capaz de estimular la producción de interleucina-4 (IL-4,) favoreciendo la mejoría de la fase sintomática de la enfermedad (Matralis et al., 2023). Además, se ha visto que tras su ingesta la resistencia a este fármaco aumenta, dando como resultado mayor aptitud parasitaria, así como mayores tasas de proliferación. Esta afirmación ha sido corroborada por el estudio llevado a cabo por Gonçalves et al. (2021), donde se observa un aumento gradual de la resistencia de *L. infantum* hacia la miltefosina, así como una resistencia específica a la miltefosina y anfotericina B, por lo que su uso para tratar la CanL es aún objeto de estudio. Acorde a lo anteriormente mencionado, en el estudio realizado por Hernández et al. (2015), la anfotericina B en solitario reduce las cargas parasitarias en el animal, pero, sin embargo, no es capaz de lograr la curación clínica o parasitológica completa de la CanL, aunque según el estudio elaborado por Manna et al. (2015), la anfotericina B está siendo cada vez más utilizada en el tratamiento de leishmaniosis canina por su poder leishmanicida.

La anfotericina B, sin embargo, aunque es un fármaco con acción leishmanicida, raramente se emplea en el tratamiento de la leishmaniosis en animales, aunque es actualmente el fármaco más eficaz en el tratamiento de la LV humana, debido a su necesidad de administración intravenosa lenta, a su elevado costo, además de su significativo perfil de toxicidad, capaz de inducir graves efectos secundarios como problemas renales y reacciones febriles. Este fármaco demanda una vigilancia estrecha durante su uso y, por tanto, se limita a situaciones en las que los pacientes no muestran mejoría con tratamientos más seguros y comúnmente utilizados, tales como el antimonio de meglumina y la miltefosina (Hernández, 2016).

b) Leishmanioestáticos

El alopurinol vuelve a ser un fármaco de elección en el tratamiento de leishmaniosis veterinaria debido a su capacidad de mantener bajas cargas parasitarias además de contribuir a la prevención de posibles recaídas (Gonçalves et al., 2019; Manna et al., 2015; Morales-Yuste et al., 2022; Oliva et al., 2010; Segarra et al., 2017; Yasur-Landau et al., 2016) y, además, el único efecto secundario que se le conoce es la posible aparición de urolitiasis, concretamente cristales de xantina (Morales-Yuste et al., 2022), a pesar de que resulta un fármaco seguro en perros con función renal alterada (Proverbio et al., 2016). La posología recomendada de alopurinol oscila entre 5 y 20 mg/kg vía oral cada 12 horas, en un periodo comprendido entre 2 a 24 meses, dependiendo de la necesidad del animal (Oliva et al., 2010). Resulta importante destacar que, teniendo en cuenta el estudio realizado por Matralis et al. (2023), el alopurinol es capaz de estimular la producción de IL-4 por parte de las células T, mejorando así la fase sintomática de la enfermedad. A pesar de sus ventajas, el uso reiterado de este fármaco puede contribuir a la aparición de resistencia inducida (Gonçalves et al., 2019). Por otra parte, estudios como el realizado por Kasabalis et al. (2020), concluyen que el alopurinol en combinación con aminosidina (antibiótico aminoglucósido con actividad antimicrobiana y antiprotozoaria) también resulta un tratamiento eficaz, ya que consigue en una mejora clínica y clínico-patológica, además de ser capaz de reducir la carga parasitaria, aunque actualmente no se usa para el tratamiento de la leishmaniosis canina por su elevada toxicidad nefrológica (Hernández, 2016).

c) Inmunomoduladores

La domperidona, cuyo nombre comercial es Leishguard[®], es un antagonista del receptor D2 de dopamina y puede ser usado por su efecto preventivo frente a la CanL en áreas endémicas para tal fin en perros no vacunados, o para el tratamiento de la enfermedad ya instaurada (Baxairas et al., 2019; Leishvet, 2024; Noli y Saridomichelakis, 2014). Para reforzar la efectividad de este fármaco, estudios muestran que los perros sanos seropositivos con títulos bajos a *L. infantum* tratados con domperidona presentan menor probabilidad de contraer la enfermedad que aquellos perros que no son tratados con Leishguard[®] (Baxairas et al., 2019, 2022, 2023). La dosis recomendada es de 0.5 mg/kg vía oral cada 24h durante 1 mes y repetir cada 4 meses (Baxairas et al., 2023; Leishvet, 2024).

Otros métodos de inmunomodulación mediante la ingesta de complementos alimenticios, durante 6 a 12 meses, formados por nucleótidos y compuestos activos correlacionado con hexosa,

AHCC por sus siglas en inglés, están siendo cada vez más recomendados por su efecto preventivo inmunomodulador en perros clínicamente sanos, reduciendo su progresión a perros enfermos en comparación con perros que no han tomado estos suplementos, siguiendo los estudios realizados por Segarra et al. (2017, 2018). Este compuesto, Impromune[®] de nombre comercial, está formado por polisacáridos, aminoácidos, lípidos y minerales, y es especialmente rico en α -glucanos, por lo que uno de sus posibles mecanismos de acción propuestos ofrece una actividad agonista del receptor tipo peaje (TLR) de ciertos compuestos bioactivos hallados en el AHCC. Se ha demostrado que los nucleótidos de la dieta son capaces de modular la respuesta inmune, ya que influyen de manera positiva en el metabolismo de los lípidos, la inmunidad y el crecimiento, desarrollo y reparación de los tejidos (Segarra et al., 2018).

7.2.2.2. Otros tratamientos

La prevención para la leishmaniosis en perros, al igual que ocurre leishmaniosis felina, resulta un punto esencial. Varios autores coinciden en la efectividad de los collares repelentes de flebótomos (Gálvez et al., 2018; Noli y Saridomichelakis, 2014; Reguera et al., 2016) compuestos por deltametrina o permetrina, tanto en animales sanos como animales infectados, para evitar la diseminación del parásito y la reinfección (Noli y Saridomichelakis, 2014). Yimam y Moheballi (2020), en su estudio, proponen que los collares repelentes pueden ser incluidos como medida de salud pública para reducir la incidencia de CanL, lo que a su vez puede cooperar en la disminución de leishmaniasis en humanos.

Por otra parte, la literatura también acepta la aplicación de soluciones a modo de spray de permetrina en la superficie cutánea del animal como método preventivo (Gálvez et al., 2018; Reguera et al., 2016), así como la formulación spot-on de asociaciones de permetrina e indoxacarb, prohibido en la Unión Europea desde 2022, y permetrina con imidacloprid o fipronil (Miró et al., 2018).

En cuanto a prevención basada en la aplicación de vacunas, diversos estudios coinciden en que estas herramientas suponen un gran avance para controlar la aparición de CanL, ya que todas las vacunas que existen para esta patología han podido demostrar su eficacia (Moreno, 2019; Toepp et al., 2018) reduciendo la mortalidad y la progresión clínica (Toepp et al., 2018), aunque, sin embargo, la complejidad que presenta su respuesta protectora dificulta, en ocasiones, la evaluación de su eficacia como ocurría con la vacuna Canileish[®] (Moreno, 2019), dificultad resuelta con la actual vacuna

Letifend®, introducida en el mercado en 2016. Esta vacuna utiliza una proteína recombinante generada por ingeniería genética, lo que minimiza las reacciones adversas al no requerir adyuvante, y requiere de una dosis durante la primovacunación y una revacunación anual. A finales de 2023, la Agencia Europea del Medicamento aprobó la comercialización de la vacuna española Neoleish®, basada en tecnología de ADN recombinante, diseñada para activar la vía celular de defensa y disminuir la presencia del parásito *Leishmania*, que se administra por la vía intranasal con un nebulizador en dos dosis (Alonso et al., 2023).

Por tanto, la combinación de repelentes con las vacunas sería la actitud más completa en estos momentos para luchar contra la Leishmaniosis canina. Los repelentes reducen altamente el riesgo de infección, pero no previenen la aparición de signos clínicos una vez que el perro ha sido infectado. La vacunación reduce el riesgo de que la infección progrese a enfermedad y la probabilidad de aparición clínica.

Por último, respecto a prevención, en concreto para el tipo LV, el fluralaner es una isoxazolina que presenta buenos resultados, siendo capaz de reducir el conjunto de vectores infectados debido a su potente acción insecticida (Bongiorno et al., 2020). Es una insecticida y acaricida sistémico que se administra de manera oral o tópica. Su nombre comercial más conocido es Bravecto®. Se utiliza principalmente para tratar y prevenir infestaciones de pulgas y garrapatas en perros y gatos. No está indicado específicamente para la prevención de la leishmaniosis. Sin embargo, puede contribuir indirectamente a la prevención de la leishmaniosis en perros, ya que una de las vías de transmisión de la enfermedad es a través de la picadura de ciertos tipos de flebótomos. Al controlar las poblaciones de garrapatas y pulgas, se puede reducir el riesgo de que los perros contraigan otras enfermedades concomitantes.

7.2.2.3. Nuevos tratamientos

Hoy en día, enfrentar la leishmaniosis en animales representa un reto significativo para los veterinarios quienes continúan recurriendo a los tratamientos farmacológicos establecidos desde hace décadas. Por ello, es crucial realizar investigaciones que exploren alternativas terapéuticas innovadoras para esta enfermedad. Los avances en el campo de la genómica y la proteómica están abriendo caminos hacia el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para la leishmaniosis, subrayando la importancia de identificar objetivos farmacológicos críticos para la supervivencia del agente patógeno en los huéspedes infectados y así optimizar el manejo actual de la enfermedad. La

resistencia a los medicamentos tradicionales, exacerbada por su uso continuado, junto con la necesidad de evitar la transferencia de tratamientos de la medicina humana para prevenir la emergencia de cepas resistentes, resalta la urgencia de hallar nuevas soluciones terapéuticas. Estas deben ser efectivas incluso contra cepas resistentes, más accesibles económicamente, fáciles de administrar (oralmente o de manera tópica) y seguras para los pacientes, minimizando la toxicidad y los efectos secundarios severos, garantizando su disponibilidad (Llano et al., 2020). Además de los nuevos medicamentos, es fundamental investigar sobre alternativas que modulen la respuesta inmune, dada la relevancia de la inmunoterapia en el abordaje de esta enfermedad (Segarra et al., 2018). En resumen, el objetivo de las investigaciones sobre nuevas terapias para la leishmaniosis debe centrarse en mejorar los síntomas clínicos, las alteraciones clínico-patológicas y el estado inmunológico de los pacientes, así como en reducir la carga parasitaria y, por ende, la transmisibilidad a los vectores, facilitando así el manejo de la enfermedad y su progresión en los pacientes mediante terapias combinadas (Llano et al., 2020).

En la Tabla 8 podemos ver un resumen de las líneas de investigación abiertas en nuevas terapias frente a la infección por *L. infantum*.

Tabla 8. Líneas de investigación en nuevas terapias frente infección por *Leishmania infantum*

Terapia	Breve descripción	Publicaciones
Nuevas formulaciones de anfotericina B (libre poliagregada, en nanopartículas)	Se busca desarrollar formulaciones para vehiculizar la anfotericina B mediante emulsiones lipídicas, liposomas, nanopartículas y microesferas, para aumentar la eficacia y disminuir la toxicidad, y, además, posibilitar que sean de administración oral. Actualmente reservado para terapia humana.	Chávez-Fumagalli et al., 2015; González-Álvarez, 2017; Hernández, 2016; Hernández et al., 2015; Serrano et al., 2015
Oleifosfolina (OIPC)	Análogo estructural de la miltefosina con actividad leishmanicida por vía oral, de bajo coste económico, amplio margen de seguridad y efectos adversos leves. Ha demostrado mejoría clínica y parasitológica a corto plazo, pero se necesitan más estudios a largo plazo.	Corpas-López, 2015; Hernández, 2016
MTC-305	Derivado hidroxámico de síntesis, poco hidrosoluble, sin actividad frente a promastigotes de <i>L. infantum</i> , pero sí contra amastigotes intracelulares. Se ha estudiado la combinación de MTC-305 con	Corpas-López, 2015

	antimoniato de meglumina, siendo eficaz para reducir la carga parasitaria, pero en muchos casos presenta disminución de la masa corporal importante.	
Formulación liposomal de antimoniales pentavalentes	Buscan mejorar la eficacia leishmanicida y reducir la toxicidad de las fórmulas convencionales. Ha demostrado mejorar el cuadro clínico y disminuir la carga parasitaria, aunque a los 6 meses tras el tratamiento el 100% de los perros presenta parásitos en la médula ósea. Se ha investigado también combinado con alopurinol y mejora su eficacia, pero su administración es intravenosa y a los 15 minutos tras la administración los animales presentan efectos secundarios como defecación, postración, sialorrea y taquipnea.	Hernández, 2016; Reguera et al., 2016
Pentamidina	Antifúngico y antiparasitario, útil en tratamientos combinados de leishmanicidas. Utilizado comúnmente en personas, con aparición de resistencias que hace que actualmente esté en desuso. Existen estudios en perros que muestran una elevada toxicidad y efectos adversos.	Corpas-López, 2015; Reguera et al., 2016
Marbofloxacin	Fluoroquinolona de tercera generación con actividad leishmanicida directa o indirecta in vitro y in vivo, eliminando los amastigotes de <i>L. infantum</i> , pero sin producir la cura parasitológica. Pueden producirse recaídas en el 50% de los casos y además los títulos de anticuerpos no disminuyen en los perros tratados a pesar de la mejoría clínica.	Corpas López, 2015; Hernández, 2016; Hernández et al., 2015
Enrofloxacin	Fluorquinolona con capacidad in vitro de estimular la actividad leishmanicida de los macrófagos a través de la generación de óxido de nitrógeno. En evaluaciones in vivo se ha utilizado tanto en monoterapia como combinado con metronidazol. Se logra con su administración descender el título de anticuerpos específicos de <i>Leishmania infantum</i> , con mejoría clínica parcial, pero de duración muy corta.	Hernández, 2016; Hernández et al., 2015
Derivados del imidazol, solos o combinados con espiramicina	Metronidazol y Ketoconazol con actividad antibacteriana, antiinflamatoria y antiprotozoaria, que presentan actividad leishmanicida in vitro. El metronidazol presenta efectos secundarios frecuentes como vómitos, anorexia y hepatotoxicidad, y no proporciona la cura parasitológica. Existen estudios en perros con terapia combinada de metronidazol con espiramicina o enrofloxacin,	Hernández, 2016; Reguera et al., 2016

con resultados que no mejoran la terapia existente actual. Existen pocos estudios hasta el momento con estos fármacos, especialmente con ketoconazol.

Combinación domperidona y alopurinol	Los estudios con esta combinación muestran inicialmente una mejoría clínica rápida con reducción de la carga parasitaria a corto plazo. Las respuestas fueron variables según los animales tratados y, en función de cada paciente, se hicieron estudios con reajuste de dosis de tratamiento, pero las respuestas fueron variables con el paso del tiempo y aparecieron recaídas. Por tanto, en la actualidad, su uso se recomienda en pacientes con enfermedad leve y se necesitan más estudios que permitan establecer esta combinación como alternativa al tratamiento actual de la leishmaniosis canina.	Llano et al., 2020
Compuestos naturales	(-)- α -Bisabolol es un alcohol con potencial acción leishmanicida, siendo de administración oral y con citotoxicidad celular muy baja. En ensayos clínicos realizados en perros infectados naturalmente, han mostrado eficacia para mejorar la clínica y descender la carga parasitaria tanto en bazo como en hígado, siendo más eficaz incluso que el antimonio de meglumina, reduciendo la carga en bazo. Se ha estudiado también la terapia combinada con esta última presentando peores resultados en bazo que cuando se utiliza en monoterapia.	Corpas-López, 2015; Delgado-Altamirano et al., 2017
	Extracto de hoja de Neem es una planta que induce la inmunidad humoral y la producción de óxido de nitrógeno. La mayoría de los estudios se han realizado en humanos, mostrando una actividad leishmanicida y baja toxicidad.	Dayakar et al., 2015
	Extractos de <i>Rosa canina</i> , <i>Tanacetum vulgare</i> y <i>Urtica selenium</i> podrían emplearse en combinación de antimonio de meglumina. Un estudio ha demostrado que el uso combinado en perros con Leishmaniosis genera mejoría clínica y disminuye la parasitemia.	Reguera et al., 2016
	Extracto de hojas <i>Artemisia aucheri</i> in vitro demostraron reducción significativa de la viabilidad de las promastigotes.	Dalimi et al., 2022

Inmunoterapia:

Vacunas terapéuticas	<p>Las vacunas en desarrollo pretenden estimular la respuesta inmunitaria Th1 específica ante la infección por <i>L. infantum</i>, generando una memoria duradera frente a este protozoo. El objetivo no es la prevención, el objetivo es poder utilizar las vacunas como inmunoterapia para poder prevenir el progreso de la infección en animales asintomáticos. Existe una vacuna terapéutica en desarrollo frente a la leishmaniosis visceral canina llamada BNT005, que genera una respuesta inmunitaria en el paciente similar a la de los animales infectados. También se ha evaluado la vacuna Leish-tec[®], (comercializada en Brasil y basada en la proteína recombinante A2, con saponina como coadyuvante) como protocolo terapéutico alternativo, demostrando el riesgo de progresión clínica de la enfermedad en un 25% en los perros asintomáticos y en un 30% en perros de 6 años o menos. En perros de más edad estos beneficios disminuían por los cambios en el sistema inmunitario asociado a la edad. Los efectos secundarios fueron leves y locales, por lo que es una línea de investigación prometedora. En la actualidad, las vacunas autorizadas frente a leishmaniosis canina no permiten la vacunación de animales seropositivos.</p>	<p>Baxarias et al., 2019; Fariñas-Guerrero, 2017; Quer-Estañol, 2020; Toepp et al., 2018</p>
Autovacunas	<p>Existen estudios basados en la fuerte inmunogenicidad de algunos antígenos de <i>Leishmania</i>, de manera que se han utilizado para preparar poliproteínas multicomponente de fusión, y han sido probadas como herramientas curativas y preventivas de la leishmaniosis canina, con resultados poco beneficiosos en etapas graves de la enfermedad o en zonas hiperendémicas.</p>	<p>Reguera et al., 2016</p>
Citoquinas	<p>Se ha estudiado que las citoquinas proinflamatorias Th1 se asocian con el control de la enfermedad, destacando la acción de IL-12, IL-2, IFN-γ y TNF-α, mientras que las citoquinas Th2 no protectoras se asocian con una mayor susceptibilidad del paciente a desarrollar la infección por <i>L. infantum</i>, destacando IL-4 e IL-10. La posibilidad de utilizar estas</p>	<p>Baxarias et al., 2019; Fariñas-Guerrero, 2017; Hernández, 2016</p>

	citoquinas recombinantes para que influyan en el equilibrio entre ellas es lo que se está estudiando en la actualidad.	Baxarias et al., 2019; Hernández, 2016
Agregado proteico de anhídrido de magnesio-amónico fofolinoleato-palmitoleato (P-MAPA)	Es una sustancia estimulante de la mielopoyesis, con actividad antitumoral y antimicrobiana, obtenida de la fermentación del hongo <i>Aspergillus aryzae</i> . Es capaz de estimular la respuesta inmunitaria celular a través del aumento de las células esplénicas y la producción de citoquinas IL-2 IFN- γ y células NK. Se ha utilizado como coadyuvante en el tratamiento de la leishmaniosis canina en varios estudios y parece eficaz y seguro a corto plazo.	Fariña- Guerrero, 2017
Terapias celulares	Destacan, en estos métodos de tratamiento inmunológico, la terapia basada en células dendríticas y la terapia celular adoptiva, que se centran en la inducción de una potente respuesta inmunitaria celular de tipo Th1 específica frente a <i>L. infantum</i> , y presentan resultados muy positivos experimentalmente.	Perondi et al., 2018
Plasmaféresis inmunoadsorción	<p>e El uso clínico de la doble filtración de plasmaféresis (DFPP) para tratar la hiperproteinemia e hiperglobulinemia en perros infectados por <i>Leishmania infantum</i>, puede ser una herramienta interesante en su tratamiento.</p> <p>La inmunoadsorción se fundamenta en la eliminación de inmunocomplejos circulantes o autoanticuerpos que contribuyen a la enfermedad renal asociada a la infección.</p>	Sänger et al., 2024

7.2.2.4. Resistencia a fármacos

Los problemas de resistencia a los fármacos en el tratamiento de la leishmaniosis canina son cada vez más preocupantes. Estos problemas pueden complicar significativamente el manejo clínico de esta enfermedad, llevando a fracasos terapéuticos y limitando las opciones de tratamiento disponibles. La lucha contra la resistencia a los medicamentos en la leishmaniosis canina requiere un enfoque multifacético que incluya el uso racional de fármacos, el desarrollo de nuevos tratamientos, la implementación de diagnósticos rápidos y precisos, la educación de los propietarios de mascotas sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento y la investigación continua para comprender

mejor los mecanismos de resistencia y poder desarrollar estrategias efectivas de tratamientos. La resistencia al tratamiento es un fenómeno complejo que puede ser influenciado por múltiples factores, incluida la genética del parásito (Pereira y Rodríguez, 2020), la respuesta inmunitaria del huésped (Reguera et al., 2016) y factores relacionados con el propio medicamento.

La técnica molecular más utilizada actualmente para investigar la resistencia a medicamentos en organismos como *Leishmania* spp., en especial al antimonio de meglumina, es la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR). Esta técnica permite detectar y cuantificar con alta sensibilidad y especificidad las mutaciones genéticas específicas y los cambios en los niveles de expresión de genes relacionados con la resistencia a fármacos.

Otras técnicas moleculares utilizadas para investigar la resistencia al antimonio de meglumina en Leishmaniosis serían la secuenciación de ADN de nueva generación y la secuenciación de ARN (Chaara et al., 2015).




7.3. Limitaciones del estudio


Las limitaciones que se han encontrado al realizar la presente revisión se describen a continuación:

- Al analizar la bibliografía seleccionada para nuestra revisión bibliográfica, cabe destacar que se ha encontrado que la cantidad de artículos que analizan los efectos de *L. infantum*, diagnóstico y tratamiento, ha sido mucho mayor en perros, siendo para gatos la información más reducida.
- Al comparar diagnóstico y tratamiento, principales objetivos de este estudio, se han encontrado más artículos que se centran, exclusivamente, en analizar los tipos de tratamiento para leishmaniosis veterinaria, en lugar de analizar de manera más específica los diferentes métodos diagnósticos para esta patología.
- Al realizar la búsqueda bibliográfica, se ha encontrado que algunos de los artículos son de pago, por lo que al no acceder a ellos de forma gratuita no se incluyen en la bibliografía.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones establecidas para la presente revisión bibliográfica se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Para el diagnóstico de leishmaniosis felina existen diversos signos clínicos, siendo los más frecuentes la linfadenomegalia, los nódulos cutáneos y úlceras mucocutáneas, aunque para un diagnóstico más certero se recomienda la realización de pruebas, siendo el método ELISA el más eficaz en la actualidad.
2. Para diagnosticar CanL, los signos clínicos, al igual que ocurre en leishmaniosis felina, son muy indicativos. Sin embargo, para conocer la verdadera etiología de la infección se recomienda realizar pruebas serológicas, moleculares y parasitológicas.
3. El método diagnóstico mediante examen microscópico para casos de CanL presenta elevada sensibilidad, aunque se requiere más investigación de sus valores, en concreto en ganglios linfáticos. 
4. En nuestros días, no existe evidencia científica sobre el tratamiento más favorable para gatos a pesar de que el alopurinol está siendo el fármaco de elección. Esto lleva a pensar que el tratamiento farmacológico en gatos necesita de más investigación y desarrollo, ya que puede estar asociado a recaídas y a posibles efectos adversos.
5. Los tratamientos tradicionales para CanL más utilizados son el alopurinol y el antimonio de meglumina por su alta eficacia. A pesar de ello, actualmente se están introduciendo nuevos fármacos como anfotericina B, fluralaner , omperidona y milteforan® y, además, se están combinando los fármacos entre sí para aumentar su efectividad, por lo que el tratamiento definitivo para la CanL todavía requiere más investigación.
6. Los avances en el campo de la genómica y la proteómica están abriendo caminos hacia el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para la leishmaniosis. 
7. El collar compuesto por imidacloprid y flumetrina es el método preventivo más eficaz en gatos. Sin embargo, se desconoce la eficacia científica en torno a la toxicidad de sus componentes para estos animales. Estos métodos también se recomiendan en perros, con tal de reducir la incidencia de CanL.
8. Las vacunas han resultado ser un tratamiento preventivo y eficaz para la leishmaniosis canina y, actualmente, es un ámbito en fase de desarrollo, por lo que en el futuro se espera obtener aún más información sobre ello. La estrategia de combinar repelentes con vacunación es actualmente la más recomendada.

9. La técnica molecular más utilizada actualmente para investigar la resistencia a medicamentos en organismos como *Leishmania*, en especial al antimonio de meglumina, es la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR). 

9. REFERENCIAS

- Abass, E., Al-Hashem, Z. y Yamani, L. Z. (2020). Leishmaniasis in Saudi Arabia: current situation and future perspectives. *Pakistan Journal of Medical Sciences Quarterly*, 36(4), 836–842. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.4.2121>
- Ahuir-Baraja, A. E., Ruiz, M. P., Garijo, M. M. y Llobat, L. (2021). Feline leishmaniosis: An emerging public health problem. *Veterinary Sciences*, 8(9), 173. <https://doi.org/10.3390/vetsci8090173>
- Alonso, A., Alcolea, P.J., Larraga, J., Paz, M., Esteban, A., Cortés, A., Ruíz-García, S., Castillo, J.A., Larraga, V. (2023). A non-replicative antibiotic resistance-free DNA vaccine delivered by the intranasal route protects against canine leishmaniasis. *Frontiers Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1213193>
- Alvar, J., Vélez, I. D., Bern, C., Herrero, M., Desjeux, P., Cano, J., Jannin, J., Boer, M. D. y The WHO Leishmaniasis Control Team. (2012). Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE*, 7(5), e35671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>
- Armúa-Fernández, M. T. y Venzal, J. M. (2019). Leishmaniosis: breve puesta al día. *Veterinaria (Montevideo)*, 55(211), 29-36. <https://doi.org/10.29155/vet.55.211.5>
- Artenua. (2020, 16 de diciembre). *Artemisia annua, an effective treatment against Leishmaniasis*. <https://www.artenua.com/artemisia-annua-treatment-against-leishmaniasis/>
- Basso, M. A., Marques, C., Santos, M., Duarte, A., Pissarra, H., Carreira, L. M., Gomes, L., Valério-Bolas, A., Tavares, L., Santos-Gomes, G. y Pereira da Fonseca, I. (2016). Successful treatment of feline leishmaniosis using a combination of allopurinol and N-methyl-glucamine antimoniate. *JFMS Open Reports*, 2(1), 1-6. <https://doi.org/10.1177/2055116916630002>
- Baxarias, M. y Solano Gallego, L. (2022). *Leishmania infantum infection in dogs: from diagnosis to immunotherapy and prevention* (tesis doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona). <https://ddd.uab.cat/record/275458>
- Baxarias, M., Donato, G., Mateu, C., Salichs, M., Homedes, J., Miró, G., Pennisi, M. G. y Solano-Gallego, L. (2023). A blinded, randomized and controlled multicenter clinical trial to assess the efficacy and safety of Leisguard® as an immunotherapeutic treatment for healthy *Leishmania infantum*-seropositive dogs. *Parasites & Vectors*, 16(1), 344. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05903-0>
- Baxarias, M., Martínez-Orellana, P., Baneth, G. y Solano-Gallego, L. (2019). Immunotherapy in clinical canine leishmaniosis: a comparative update. *Research in Veterinary Science*, 125, 218–226. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.06.009>

- Bongiorno, G., Meyer, L., Evans, A., Lekouch, N., Bianchi, R., Khoury, C., Chiummo, R., Thomas, E. y Gradoni, L. (2020). A single oral dose of fluralaner (Bravecto®) in dogs rapidly kills 100% of blood-fed *Phlebotomus perniciosus*, a main visceral leishmaniasis vector, for at least 1 month after treatment. *Medical and Veterinary Entomology*, 34(2), 240–243. <https://doi.org/10.1111/mve.12420>
- Brianti, E., Celi, N., Napoli, E., Abbate, J. M., Arfuso, F., Gaglio, G., Iatta, R., Giannetto, S., Gramiccia, M. y Otranto, D. (2019). Treatment and long-term follow-up of a cat with leishmaniasis. *Parasites & Vectors*, 12(121), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3388-9>
- Brianti, E., Falsone, L., Napoli, E., Gaglio, G., Giannetto, S., Pennisi, M. G., Priolo, V., Latrofa, M. S., Tarallo, V. D., Solari Basano, F., Nazzari, R., Deuster, K., Pollmeier, M., Gulotta, L., Colella, V., Dantas-Torres, F., Capelli, G. y Otranto, D. (2017). Prevention of feline leishmaniasis with an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% polymer matrix collar. *Parasites & vectors*, 10(334), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2258-6>
- Burza, S., Croft, S. L. y Boelaert, M. (2018). Leishmaniasis. *The Lancet*, 392(10151), 951-970. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31204-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31204-2)
- Cacheiro-Llaguno, C., Parody, N., Escutia, M. R. y Carnés, J. (2021). Role of circulating immune complexes in the pathogenesis of canine leishmaniasis: New players in vaccine development. *Microorganisms*, 9(4), 712. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040712>
- Chaar, D., Ravel, C., Bañuls, A.-L., Haouas, N., Lami, P., Talignani, L., El Baidouri, F., Jaouadi, K., Harrat, Z., Dedet, J.-P. y Bastien, P. (2015). Comparative genomic and phylogenetic analyses of *Leishmania amazonensis* and *Leishmania infantum* reveal a consistent phylogeny for all *Leishmania* species and evidence for a clade specific to South America. *Infection, Genetics and Evolution*, 31, 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.02.001>
- Chávez-Fumagalli, M. A., Gomes-Ribeiro, T., Oliveira-Castilho, R., Antunes-Fernandes, S. O., Nascimento-Cardoso, V., Perilo-Coelho, C. S., Costa-Mendonça, D.V., Soto, M., Pereira-Tavares, C. A., Gomes-Faraco, A. A. y Ferraz-Coelho, E. A. (2015). New delivery systems for amphotericin B applied to the improvement of leishmaniasis treatment. *Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 48(3), 235-242. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0138-2015>
- Corpas-López, V. (2015). *Nuevas perspectivas en el tratamiento de la leishmaniasis: evaluación de derivados hidroxámicos y (-)- α -bisabolol* (tesis doctoral, Universidad de Granada). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=57248>
- Corpas-López, V., Morillas-Márquez, F., Navarro-Moll, M. C., Merino-Espinosa, G., Díaz-Sáez, V. y Martín-Sánchez, J. (2015). (-)- α -Bisabolol, a promising oral compound for the treatment of visceral

leishmaniasis. *Journal of Natural Products*, 78(6), 1202–1207.
<https://doi.org/10.1021/np5008697>

Costa, C. H. N., Chang, K.-P., Costa, D. L. y Cunha, F. V. M. (2023). From infection to death: An overview of the pathogenesis of visceral leishmaniasis. *Pathogens*, 12(7), 969.
<https://doi.org/10.3390/pathogens12070969>

Dalimi, A., Moghadamzad, Z., Jafari, M. M., Karimipour-Saryazdi, A. y Pirestani, M. (2022). Assessment of spring leaf extract of artemisia aucheri effects on *leishmania tropica/infantum*. *International Journal of Enteric Pathogens*, 10(2), 49-56. <https://doi.org/10.34172/ijep.2022.5519>

Dalmau, A., Ossó, M., Vives, E., Anglada, L., Sarobéy, X. y Oliva, A. (2008). Leishmaniosis felina a propósito de un caso clínico. ¿Nos olvidamos de que existe?. *Clínica veterinaria de pequeños animales: revista oficial de AVEPA, Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeños Animales*, 28(4), 233-237. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3471048>

Dayakar, A., Chandrasekaran, S., Jalaja, V., Sundar, S. y Maurya, R. (2015). In vitro and in vivo evaluation of anti-leishmanial and immunomodulatory activity of Neem leaf extract in *Leishmania donovani* infection. *Experimental Parasitology*, 153, 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2015.02.011>

Delgado-Altamirano, R., Monzote, L., Piñón-Tápanes, A., Vibrans, H., Rivero-Cruz, J. F., IbarraAlvarado, C. y Rojas-Molina, A. (2017). In vitro antileishmanial activity of Mexican medicinal plants. *Heliyon*, 3(9), 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00394>

Fariñas-Guerrero, F. (2017, 11 de enero). Inmunoterapia e inmunoprofilaxis de la leishmaniosis canina. ¿Qué debo saber?. *Portal Veterinaria*. <https://www.portalveterinaria.com/articoli/articulos/26859/inmunoterapia-einmunoprofilaxis-de-la-leishmaniosis-canina-que-debo-saber.html>

Gálvez, R., Montoya, A., Fontal, F., Martínez De Murguía, L. y Miró, G. (2018). Controlling phlebotomine sand flies to prevent canine *Leishmania infantum* infection: a case of knowing your enemy. *Veterinary Science*, 121, 94-103. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.10.008>

García-Torres, M., López, M. C., Tasker, S., Lappin, M. R., Blasi-Brugué, C. y Roura, X. (2022). Review and statistical analysis of clinical management of feline leishmaniosis caused by *Leishmania infantum*. *Parasites & Vectors*, 15(253), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05369-6>

Gonçalves, A. A. M., Leite, J. C., Resende, L. A., Mariano, R. M., da S., Silveira, P., Melo-Júnior, O. A. de O., Ribeiro, H. S., de Oliveira, D. S., Soares, D. F., Santos, T. A. P., Marques, A. F., Galdino, A. S., Martins-Filho, O. A., Dutra, W. O., da Silveira-Lemos, D. y Giunchetti, R. C. (2019). An overview of immunotherapeutic approaches against canine visceral leishmaniasis: What has been tested on

dogs and a new perspective on improving treatment efficacy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 427. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00427>

Gonçalves, G., Campos, M. P., Gonçalves, A. S., Soares-Medeiros, L. C., & Figueiredo, F. B. (2021). Treatment of canine visceral leishmaniasis with MilteforanTM induces *Leishmania infantum* resistance to miltefosine and amphotericin B. *bioRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.08.438938>

González-Álvarez, I. (2017). *Eficacia y tolerabilidad de una nueva formulación de Anfotericina B en perros naturalmente infectados por Leishmania* (tesis doctoral, Universidad CEU Cardenal Herrera). <http://hdl.handle.net/10637/8724>

Hernández, L., Bolás-Fernández, F., Montoya, A., Checa, R., Dado, D., Gálvez, R., Serrano, D. R., Torrado, J. J., Otranto, D., Latrofa, M. S. y Miró, G. (2015). Unresponsiveness of experimental canine leishmaniasis to a new amphotericin B formulation. *Advances in Pharmaceutics*, 2015, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/160208>

Hernández, L. (2016). *Estudio de la infección por Leishmania infantum en el perro: utilidad de las técnicas diagnósticas no invasivas y nuevas alternativas terapéuticas* (tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid). <https://hdl.handle.net/20.500.14352/27436>

Kasabalis, D., Chatzis, M. K., Apostolidis, K., Petanides, T., Athanasiou, L. V., Xenoulis, P. G., Mataragka, A., Ikonopoulou, J., Leontides, L. S. y Saridomichelakis, M. N. (2020). A randomized, blinded, controlled clinical trial comparing the efficacy of aminosidine (paromomycin)-allopurinol combination with the efficacy of meglumine antimoniate-allopurinol combination for the treatment of canine leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. *Experimental Parasitology*, 214(107903), <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107903>

Kassebaum, N. J., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, J., Carter, A., Casey, D. C., Charlson, F. J., Coates, M. M., Coggeshall, M., Cornaby, L., Dandona, L., Dicker, D. J., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fullman, N., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1603-1658. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31460-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31460-X)

Leishvet. (marzo de 2024). *Fact Sheet canine leishmaniasis*. <https://www.leishvet.org/wp-content/uploads/2024/04/FS-ALIVE24-canine.pdf>

Leishvet. (marzo de 2024). *Fact Sheet feline leishmaniasis*. <https://www.leishvet.org/wp-content/uploads/2024/04/FS-ALIVE24-feline.pdf>

- Leishvet. (septiembre de 2018). *Leishmaniosis canina y felina. Informe para veterinarios clínicos*.
<https://www.leishvet.org/wp-content/uploads/2018/09/ES-Guidelines.pdf>
- Llano, E. G., Maidana, H. R., Báez, A. D., Cabrera, W. R. y Benítez, J. S. (2020). Allopurinol y domperidona en el tratamiento de leishmaniosis visceral canina. *Revista veterinaria*, 31(1), 20-27.
<https://doi.org/10.30972/vet.3114613>
- Lombardo, G., Pennisi, M. G., Lupo, T., Chicharro, C. y Solano-Gallego, L. (2014). Papular dermatitis due to *Leishmania infantum* infection in seventeen dogs: diagnostic features, extent of the infection and treatment outcome. *Parasites & Vectors*, 7(120), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-120>
- López-Fernández, S., Martínez-Manzanares, E., Clavijo Frutos, E., Nieto, J. y Chicharro, C. (2024). *Abordaje clínico de la LEISHMANIOSIS FELINA*.
https://www.portalveterinaria.com/upload/riviste/PY104149_Argos_Suplemento_Leishmaniosis_LETI_MR.pdf
- Maia, C. y Campino, L. (2018). Biomarkers associated with *Leishmania infantum* exposure, infection, and disease in dogs. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(302), 1-12.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00302>
- Manna, L., Corso, R., Galiero, G., Cerrone, A., Muzj, P. y Gravino, A. E. (2015). Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. *Parasites & Vectors*, 8(289), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0896-0>
- Martínez-Bleda, M. (2021). *Tratamiento actual y nuevas terapias de la Leishmaniosis canina* [trabajo de fin de grado, Universitat de Lleida]. <http://hdl.handle.net/10459.1/72251>
- Martinez-Subiela, S., Pardo-Marín, L., Tecles, F., Baneth, G. y Cerón, J. J. (2016). Serum C-reactive protein and ferritin concentrations in dogs undergoing leishmaniosis treatment. *Veterinary Science*, 109, 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.09.003>
- Matralis, D. T., Koutinas, A. F., Papadogiannaki, I. E., Papadopoulos, E. G. y Papadogiannakis, E. I. (2023). Intracellular IFN- γ and IL-4 levels of CD4 + and CD8 + T cells in the peripheral blood of naturally infected (*Leishmania infantum*) symptomatic dogs before and following a 4-week treatment with miltefosine and allopurinol: a double-blinded, controlled and cross-sectional study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 65(2), 2-6. <https://doi.org/10.1186/s13028-023-00666-1>
- Meléndez-Lazo, A., Ordeix, L., Planellas, M., Pastor, J. y Solano-Gallego, L. (2018). Clinicopathological findings in sick dogs naturally infected with *Leishmania infantum*: Comparison of five different clinical classification systems. *Research in Veterinary Science*, 117, 18–27.
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.10.011>

- Miró, G., Petersen, C., Cardoso, L., Bourdeau, P., Baneth, G., Solano-Gallego, L., Pennisi, M. G., Ferrer, L. y Oliva, G. (2018). Novel areas for prevention and control of canine leishmaniosis. *Trends in Parasitology*, 34(5), 445. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.11.003>
- Morales-Yuste, M., Martín-Sánchez, J. y Corpas-Lopez, V. (2022). Canine leishmaniasis: Update on epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary Sciences*, 9(8), 387. <https://doi.org/10.3390/vetsci9080387>
- Moreno, J. (2019). Assessment of vaccine-induced immunity against canine visceral leishmaniasis. *Frontiers in Veterinary Science*, 6(168), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00168>
- Nascimento, L. F. J., Cirilo, T. M., Gomes, D. S., Gomes, A. C. A., Lima, V. F. S., Scher, R., Jain, S., Fujiwara, R. T. y Dolabella, S. S. (2022). Epidemiological and diagnostic aspects of feline leishmaniasis with emphasis on Brazil: a narrative review. *Parasitology Research*, 121(1), 21–34. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07372-9>
- Navarro, P. F., Fernández-Barredo, S. y Gil, L. (2022). Urinary phoretograms performed by capillary electrophoresis in dogs with chronic disease with or without *Leishmania infantum* infection. *Frontiers in veterinary science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.979669>
- Noli, C. y Saridomichelakis, M. N. (2014). An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*). *The Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 202(3), 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.002>
- Oliva, G., Roura, X., Crotti, A., Maroli, M., Castagnaro, M., Gradoni, L., Lubas, G., Paltrinieri, S., Zatelli, A. y Zini, E. (2010). Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(11), 1192–1198. <https://doi.org/10.2460/javma.236.11.1192>
- Oliveira-da-Silva, J. A., Machado, A. S., Ramos, F. F., Tavares, G. S. V., Lage, D. P., Ludolf, F., Steiner, B. T., Reis, T. A. R., Santos, T. T. O., Costa, L. E., Martins, V. T., Galvani, N. C., Chaves, A. T., Oliveira, J. S., Chávez-Fumagalli, M. A., de Magalhães-Soares, D. F., Duarte, M. C., Menezes-Souza, D., Silveira, J. A. G., ... Coelho, E. A. F. (2020). Evaluation of *Leishmania infantum* pyridoxal kinase protein for the diagnosis of human and canine visceral leishmaniasis. *Immunology Letters*, 220, 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.01.005>
- Paltrinieri, S., Solano-Gallego, L., Fondati, A., Lubas, G., Gradoni, L., Castagnaro, M., Crotti, A., Maroli, M., Oliva, G., Roura, X., Zatelli, A. y Zini, E. (2010). Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(11), 1184-1191. <https://doi.org/10.2460/javma.236.11.1184>

- Pennisi, M. G. (2015). Leishmaniosis of companion animals in Europe: an update. *Veterinary Parasitology*, 208(1–2), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.12.023>
- Pennisi, M. G. y Persichetti, M. F. (2018). Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog? *Veterinary Parasitology*, 251, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.01.012>
- Pennisi, M.-G., Cardoso, L., Baneth, G., Bourdeau, P., Koutinas, A., Miró, G., Oliva, G. y Solano-Gallego, L. (2015). LeishVet update and recommendations on feline leishmaniosis. *Parasites & Vectors*, 8(302), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0909-z>
- Pereira, D. y Rodríguez, N. (2020). Estudio molecular de resistencia al antimonio de meglumina (Glucantime®) en aislados de *Leishmania* sp. de referencia internacional y de pacientes con Leishmaniasis cutánea localizada. *Tribuna del Investigador*, 21(2). <http://www.tribunadelinvestigador.com/ediciones/2020/2/art-18/>
- Perondi, F., Brovida, C., Ceccherini, G., Guidi, G. y Lippi, I. (2018). Double filtration plasmapheresis in the treatment of hyperproteinemia in dogs affected by *Leishmania infantum*. *Journal of veterinary science*, 19(3), 472–476. <https://doi.org/10.4142/jvs.2018.19.3.472>
- Proverbio, D., Spada, E., de Giorgi, G. B. y Perego, A. R. (2016). Proteinuria reduction after treatment with miltefosine and allopurinol in dogs naturally infected with leishmaniasis. *Veterinary World*, 9(8), 904–908. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.904-908>
- Quer Estañol, L. (2020). *Una revisió bibliogràfica de la leishmània i la presentació de casos clínics amb autovacuna com a mètode de tractament* (trabajo fin de grado, Universitat de Lleida). <http://hdl.handle.net/10459.1/70499>
- Reguera, R. M., Morán, M., Pérez-Pertejo, Y., García-Estrada, C. y Balaña-Fouce, R. (2016). Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, 227, 98–114. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.07.011>
- Ribeiro, R. R., Michalick, M. S. M., da Silva, M. E., dos Santos, C. C. P., Frézard, F. J. G. y da Silva, S. M. (2018). Canine leishmaniasis: An overview of the current status and strategies for control. *BioMed Research International*, 2018(3296893), 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/3296893>
- Sänger F., Bergmann M., Hartmann K. y Dörfelt R. (2024). Supportive treatment of a dog with leishmaniosis and severe glomerulopathy with immunoadsorption. *Pathogens* 2024, 13(193), 1-8. <https://doi.org/10.3390/pathogens13030193>
- Segarra, S., Miró, G., Montoya, A., Pardo-Marín, L., Boqué, N., Ferrer, L. y Cerón, J. (2017). Randomized, allopurinol-controlled trial of the effects of dietary nucleotides and active hexose correlated compound in the treatment of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 239, 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.04.014>

- Segarra, S., Miró, G., Montoya, A., Pardo-Marín, L., Teichenné, J., Ferrer, L. y Cerón, J. J. (2018). Prevention of disease progression in *Leishmania infantum*-infected dogs with dietary nucleotides and active hexose correlated compound. *Parasites & Vectors*, *11*(103), 2-8. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2705-z>
- Serrano, D. R., Lalatsa, A., Dea-Ayuela, M. A., Bilbao-Ramos, P. E., Garret, N. L., Moger, J., Guarro, J., Capilla, J., Ballesteros, M. P., Schätzlein, A. G., Bolás, F., Torrado, J. J. y Uchegbu, I. F. (2015). Oral particle uptake and organ targeting drives the activity of amphotericin b nanoparticles. *Molecular pharmaceutics*, *12*(2), 420-431. <https://doi.org/10.1021/mp500527x>
- Solano-Gallego, L., Koutinas, A., Miró, G., Cardoso, L., Pennisi, M. G., Ferrer, L., Bourdeau, P., Oliva, G. y Baneth, G. (2009). Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, *165*(1-2), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.05.022>
- Toepp, A., Larson, M., Wilson, G., Grinnage-Pulley, T., Bennett, C., Leal-Lima, A., Anderson, B., Parrish, M., Anderson, M., Fowler, H., Hinman, J., Kontowicz, E., Jefferies, J., Beeman, M., Buch, J., Saucier, J., Tyrrell, P., Gharpure, R., Cotter, C. y Petersen, C. (2018). Randomized, controlled, double-blinded field trial to assess *leishmania* vaccine effectiveness as immunotherapy for canine leishmaniosis. *Vaccine*, *36*(43), 6433–6441. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.087>
- Travi, B. L., Cordeiro-da-Silva, A., Dantas-Torres, F. y Miró, G. (2018). Canine visceral leishmaniasis: Diagnosis and management of the reservoir living among us. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *12*(1), e0006082. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006082>
- Velez, R. y Gállego, M. (2020). Commercially approved vaccines for canine leishmaniosis: a review of available data on their safety and efficacy. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, *25*(5), 540–557. <https://doi.org/10.1111/tmi.13382>
- World Health Organization. (2010). *Control of the leishmaniases*. World Health Organization Technical Report Series, 949.
- Yasur-Landau, D., Jaffe, C. L., David, L. y Baneth, G. (2016). Allopurinol Resistance in *Leishmania infantum* from Dogs with Disease Relapse. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *10*(1), 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004341>
- Yimam, Y. y Mohebbali, M. (2020). Effectiveness of insecticide-impregnated dog collars in reducing incidence rate of canine visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, *15*(9), e0238601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238601>
- Κασαμπαλής, Δ. (2020). *Comparative study of the efficacy and safety between aminosidine (paromomycin) and meglumine antimonate for the treatment of canine leishmaniosis due to Leishmania infantum*

Actualización sobre *Leishmania infantum* en su diagnóstico y terapia: una revisión bibliográfica

(tesis doctoral, University of Thessaly). National Documentation Centre (EKT).
<https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/53399/21114.pdf?sequence=1>