

Angiostrongilosis en perros: una enfermedad emergente

Angiostrongylosis in dogs: an emerging disease

Borders Veterinary Cardiology Services LTD. Old Auction House Office. 21 South Back Road
Biggar, South Lanarkshire, ML12 6AD, UK

Resumen: Este artículo revisa la fisiopatología, signos clínicos, diagnóstico y tratamiento del parásito metastrongiloide *Angiostrongylus vasorum*, que afecta a cánidos domésticos y salvajes dando lugar a una amplia gama de signos clínicos. Así mismo, se describe la distribución del parásito y la aparente extensión a territorios no endémicos.



Palabras clave: *Angiostrongylus vasorum*, perros, fisiopatología, signos clínicos, diagnóstico, tratamiento.
Keywords: *Angiostrongylus vasorum*, dogs, pathophysiology, clinical signs, diagnosis, treatment.

Clin. Vet. Peq. Anim, 30 (3): 165-169, 2010

Introducción

Angiostrongylus vasorum es un nematodo metastrongiloide de distribución mundial que infecta cánidos domésticos y salvajes. En el Reino Unido, de donde proceden la mayoría de casos publicados, el parásito se considera endémico en el Sur de Inglaterra y Gales, así como en la República de Irlanda.^{1,2} Sin embargo, nuevos casos han sido descritos en el Norte de Inglaterra y Escocia,^{3,4} demostrando la reciente extensión territorial del parásito. En Europa se han observado patrones de extensión en su distribución similares, por lo que esta enfermedad se considera emergente.⁴ En España, un estudio llevado a cabo por la Universidad de Barcelona analizó 399 zorros en la Península Ibérica.⁵ Entre los parásitos encontrados se halló *A. vasorum* en las comunidades de: Barcelona (incluido el Macizo del Montseny), Gerona, Valencia, Andorra, Asturias, León, Álava, Murcia, Vizcaya, La Coruña, Lugo, Santander, Burgos y Ciudad Real. Ya que en otros países, el zorro es el principal reservorio de la enfermedad, estos datos sugieren que el riesgo de infección en el perro es probablemente más alto de lo inicialmente esperado en algunas zonas de España.

Ciclo vital y signos clínicos

El ciclo vital del parásito (Fig. 1) involucra a hospedadores intermedios (ciclo indirecto), normalmente caracoles o babosas, u hospedadores paraténicos (ranas), que transportan la forma larval infectiva L3. Las formas adultas del

parásito habitan las arterias pulmonares y el ventrículo derecho del corazón, mientras que las formas larvales (L3) migran tras la ingestión desde los intestinos a los nódulos linfáticos mesentéricos y, subsecuentemente, al ventrículo derecho a través de vasos linfáticos mesentéricos, vena portal, venas hepáticas y vena cava caudal tras un período de muda (de L3 a L5).

A. vasorum puede causar un amplio rango de signos clínicos en el perro.^{1,2,6} No existe predisposición de raza, edad o sexo, aunque los animales jóvenes parecen mostrar un riesgo más elevado de infección, probablemente debido a la tendencia a jugar e ingerir objetos y animales. Se han descrito tres presentaciones clínicas principales: signos cardiorrespiratorios, diátesis hemorrágica y enfermedad neurológica, mientras que algunos perros pueden permanecer asintomáticos.

Los signos cardiorrespiratorios son debidos a la presencia de nemátodos adultos y huevos en la vascularización pulmonar, así como a la migración de la larva L1 de los capilares pulmonares hasta las paredes alveolares y el árbol bronquial, desde donde serán expulsadas con la tos, ingeridas y eliminadas con las heces. Esto da lugar a una respuesta inmunológica humoral y celular que consiste en el depósito de inmunocomplejos, activación del complemento y de células plasmáticas y mononucleares dentro de la vascularización pulmonar, vías aéreas y parénquima pulmonar. El resultado final es *neumonitis intersticial*, que

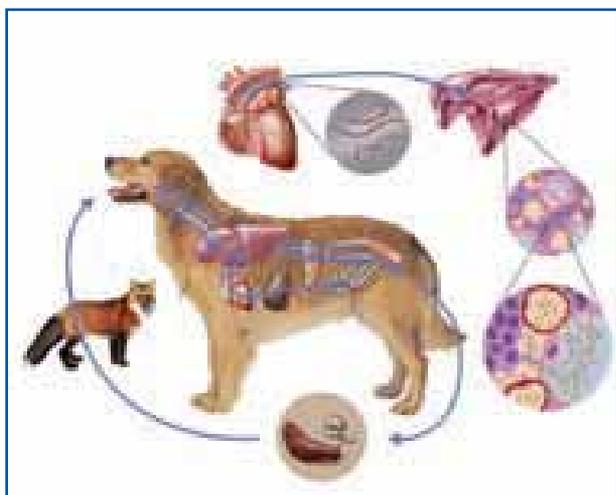


Figura 1. Representación del ciclo indirecto de *Angiostrongylus vasorum*. El hospedador intermedio/paraténico contiene la forma infectiva L3 que será ingerida por el perro, alcanzará los intestinos y migrará a los nódulos linfáticos mesentéricos, donde madurará al estado larval L5. Posteriormente, esta larva migrará al ventrículo derecho y arterias pulmonares a través de vasos linfáticos y sanguíneos, donde madurará al estado adulto. Allí depositarán huevos que darán lugar a larvas L1, que migrarán a través de capilares y paredes alveolares al árbol bronquial, donde serán tosidas, deglutidas y finalmente eliminadas en las heces. El período prepatente puede variar de 28 a 108 días (Imagen cedida por Bayer).

puede variar de leve a severa en función de la carga parasitaria. Adicionalmente, el daño en la superficie endotelial de la vascularización pulmonar lleva a la activación local de la coagulación y del sistema inflamatorio, causando *arteritis trombosante*, que contribuirá a la patogenia de la enfermedad. En infecciones crónicas, una respuesta granulomatosa en los pulmones y fibrosis pulmonar contribuye a la generación de los signos clínicos. Los signos respiratorios variarán desde tos leve a intolerancia al ejercicio severa, disnea, taquipnea y cianosis. En algunos casos, un fallo cardíaco congestivo (FCC) derecho puede desarrollarse como resultado de la enfermedad crónica pulmonar e hipertensión pulmonar (*cor pulmonale*), aunque ésta no es la presentación más común (Fig. 2).

La diátesis hemorrágica ocurre como resultado de la combinación de la activación del sistema de coagulación (que puede llevar lugar a *coagulación intravascular diseminada*, CID), trombocitopenia inmunomediada, deficiencia del fac-

tor Von Willebrand y anomalías de algunos factores de coagulación.⁷⁻⁹ Sin embargo, el mecanismo exacto de la coagulopatía no está claro. Esto puede resultar en una amplia gama de presentaciones clínicas, desde sangrado prolongado durante cirugías rutinarias, hasta hemorragias intracavitarias mortales.^{10, 11}

Varios signos neurológicos han sido descritos asociados a angiostrongilosis, presuntamente asociados a hemorragia intracraneal o intramedular: ataques epileptiformes, alteraciones comportamentales, déficits craneales y problemas ambulatorios (ataxia, paresia, parálisis).^{9,12,13}

Finalmente, el depósito de inmunocomplejos (reacción de hipersensibilidad tipo III), la embolización de formas larvales y las migraciones larvales aberrantes (Fig. 3) pueden dar lugar a una amplia gama de signos oculares, neurológicos y multisistémicos que pueden complicar el diagnóstico de esta enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico de angiostrongilosis puede ser complicado, ya que las pruebas disponibles ofrecen sensibilidad y especificidad limitadas. Por lo tanto, en un paciente con un alto índice de sospecha y signos agudos o severos, se debe iniciar el tratamiento y valorar la respuesta clínica.

Anormalidades en la hematología y bioquímica sérica, asociadas con angiostrongilosis, han sido descritas,^{8,14,15} aunque éstas no son patognomónicas, sino que reflejan la activación del sistema inflamatorio. Alteraciones comunes son anemias regenerativas (sangrado) o no-regenerativas (enfermedad crónica), eosinofilia e hiperglobulinemia, leucocitosis, neutrofilia, linfopenia y trombocitopenia. Los tiempos de coagulación pueden estar prolongados en pacientes con diátesis hemorrágica y puede aparecer hipercalcemia como resultado de inflamación granulomatosa. La presencia simultánea de trombocitopenia, tiempos de coagulación prolongados, fibrinógeno disminuido y productos de degradación del fibrinógeno (FDP) o D-dímeros aumentados en un paciente con evidencia clínica de diátesis hemorrágica, debe alertar sobre la presencia de CID.

La radiografía torácica es de gran ayuda en el diagnóstico de angiostrongilosis, especialmente en pacien-



Figura 2. Paciente diagnosticado de angiostrongilosis, que causó lesiones granulomatosas pulmonares que conllevaron hipertensión pulmonar y fallo cardíaco congestivo derecho. A: se aprecia la presencia de ascitis en este paciente; B: detalle del eje corto en vista paraesternal derecha, donde se observa la arteria pulmonar dilatada como resultado de hipertensión pulmonar; C: se aprecia la lesión granulomatosa pulmonar (flecha).



Figura 3. Paciente de raza Cavalier King Charles Spaniel durante un examen oftalmológico. Se observa la presencia de una forma larval del parásito *Angiostrongylus vasorum* en la cámara anterior ocular, representando un ejemplo de migración aberrante del parásito (Imagen cedida por Elena Fenolosa Romero, Rowe Referrals, Bristol, UK)

tes con signos respiratorios (Fig. 4). Aunque los cambios radiográficos han sido descritos,¹⁶ tampoco son específicos de la enfermedad, pero pueden aumentar el índice de sospecha clínica. Los cambios radiográficos parecen correlacionarse con la progresión de la enfermedad, con patrones pulmonares bronquiales e intersticiales difusos con infiltrados focales alveolares, principalmente en la periferia de los campos pulmonares descritos 5-7 semanas post-infección en perros infectados experimentalmente. Estos cambios son, probablemente, el resultado de la llegada de adultos a la vascularización pulmonar tras la migración mesentérica. Más tarde, entre las 7-9 semanas post-infección, el patrón alveolar multifocal parece predominar, probablemente como resultado de inflamación granulomatosa local y hemorragia causada por la aparición y migración de larvas L1. Tras 9-21 semanas post-infección, el patrón alveolar disminuye y aparece un patrón intersticial como resultado de fibrosis intersticial pulmonar. Se han observado cambios radiológicos similares en perros infectados de modo natural tras 2-15 se-



Figura 4. Radiografía lateral derecha del tórax de un paciente canino con diagnóstico de angiostrongilosis. Se observa la presencia de un patrón broncointersticial difuso generalizado sobre los campos pulmonares. La silueta cardíaca se encuentra oscurecida por la presencia del patrón pulmonar, pero no se evidencia cardiomegalia (Imagen cedida por Domingo Casamián Sorrosal, University of Bristol, UK).

manas de tratamiento, probablemente como resultado de daño permanente del parénquima pulmonar causado por la respuesta inflamatoria generada por el parásito, mientras que otros pacientes pueden mostrar resolución completa de las alteraciones radiográficas.¹⁵ Por desgracia, estas lesiones no aparecen de forma constante en pacientes con angiostrongilosis: animales con signos neurológicos pueden no mostrar alteraciones radiográficas pulmonares, mientras que animales asintomáticos pueden mostrar estas alteraciones. Otras técnicas de imagen descritas en el diagnóstico de angiostrongilosis son la tomografía axial computerizada y la resonancia magnética en pacientes neurológicos.

El diagnóstico definitivo de angiostrongilosis se basa en la identificación de larvas L1 en heces mediante la técnica de Baermann modificada o frotis directo de heces. Ya que la eliminación del parásito puede ser intermitente, se recomienda analizar 3 muestras de heces recogidas durante 7 días, aunque un resultado negativo no descarta la enfermedad. Formas larvales pueden ser identificadas mediante investigación de problemas respiratorios (broncoscopia y examen citológico de lavados broncoalveolares) en pacientes con signos respiratorios. Es necesaria experiencia en la diferenciación de las formas larvales: las características morfológicas de *A. vasorum* han sido descritas en detalle para ayudar en la diferenciación.¹⁷ Recientemente han sido desarrolladas técnicas moleculares de PCR con diferentes muestras (tejido, sangre, heces) y pruebas serológicas, aunque aún no se encuentran disponibles y están en proceso de estudio.

Tratamiento

El tratamiento de angiostrongilosis se basa en el uso de antihelmínticos que eliminan el parásito y las formas larvales. Aunque existe el riesgo teórico de muerte rápida de los parásitos dando lugar a choque anafiláctico (descrito en infecciones por *Dirofilaria immitis*), no existe evidencia clínica de que esto ocurra con *A. vasorum*. En el Reino Unido existen dos productos con licencia para el tratamiento de angiostrongilosis (Tabla 1).

Moxidectina y *milbemicina oxima* pertenecen a la familia de parasiticidas *lactonas macrocíclicas*, obtenidas tras la fermentación de organismos fúngicos del género *Streptomyces*. Estas sustancias fueron investigadas en los años 70 debido a sus propiedades antihelmínticas y fueron de gran importancia en el campo de la agricultura, salud animal y humana. La exposición de artrópodos a estas sustancias resulta en parálisis flácida y muerte debido a la interacción con receptores GABA y canales de cloro/glutamato, presentes en tejido neuronal y membranas musculares. Los Cestodos y trematodos no se ven afectados, debido a la falta de sitios de unión para estos productos. En

En la angiostrongilosis se describen signos cardiorrespiratorios, diátesis hemorrágica y problemas neurológicos, aunque muchos perros permanecen asintomáticos

Tabla 1. Listado de productos utilizados para el tratamiento de *Angiostrongylus vasorum* descritos en la bibliografía

Producto	Nombre comercial	Dosis	Referencia
Fenbendazol	Panacur®	25 mg/kg PO SID 20 días	Willensen <i>et al</i> (2007)
		50 mg/kg PO SID 5-21 días	Chapman <i>et al</i> (2004)
		25 mg/kg SID PO 10 días, seguido de tres ciclos de 3 días de tratamiento/5 días sin tratamiento	Ramsey <i>et al</i> (1996)
		25-50 mg/kg PO SID 10 días	Patterson <i>et al</i> (1993)
		20 mg/kg PO SID 5-21 días	Martin <i>et al</i> (1993)
Milbemicina oxima	Milbemax® Interceptor® Program-Plus®	0.5 mg/Kg PO semanalmente, 4 semanas	Conboy <i>et al</i> (2004) <i>Dosis registrada para la reducción del nivel de infección</i>
Moxidectina	Advocate®	0.1 mg/kg spot-on, dosis única	Willensen <i>et al</i> (2007) <i>Dosis registrada para el tratamiento de angiostrongilosis</i>
Levamisol*	Ripercol® Zeltivermol-L®	7.5 mg/kg PO SID 2 días, seguido de 10 mg/kg PO SID 2 días	Søland & Bolt (1996)
		12.5 mg/kg SC 3 días	Cobb & Fisher (1990)
Ivermectina*	Ivomec® Noromectin®	200 µg/kg SC 7 días en dos ocasiones	Martin <i>et al</i> (1993)

* Uso en perros no autorizado. PO, vía oral; SC, vía subcutánea; SID, una vez al día

mamíferos, existen receptores susceptibles confinados en el sistema nervioso central, protegidos por la barrera hematoencefálica. Aunque perros de raza Collie y cruces son susceptibles a la neurotoxicidad con algunos parasiticidas lactonas macrocíclicas (debido a la falta de P-glicoproteína como la *ivermectina*, la *moxidectina* y *milbemicina* pueden utilizarse de forma segura en estas razas, siempre y cuando no se exceda la dosis recomendada.

El *fenbendazol* es un *benzimidazol* descrito a principios de los 70 que actúa mediante la inhibición del sistema de fumarato reductasa (parte del metabolismo básico de estos parásitos) y reduciendo la absorción de glucosa. Debido a su modo de acción, son necesarias dosis repetidas para lograr el efecto parasiticida. La absorción gastrointestinal del fenbendazol es baja, aunque mejora si se administra con comida. En el Reino Unido este producto está aprobado para el tratamiento de *Aelurostrongylus abstrusus* (el parásito del pulmón del gato), pero no para *Angiostrongylus vasorum* a pesar de haber sido utilizado eficazmente por diversos autores.

La eficacia de la *milbemicina* ha sido evaluada por Conboy¹⁸ en un estudio prospectivo de campo con 16 perros infectados de forma natural. En este estudio se utilizó una dosis de 0.5 mg/kg per os semanalmente durante 4 semanas, con análisis coprológico semanal.

Se observó resolución de los signos clínicos y el cese de la eliminación de larvas en heces en 14 de los 16 perros (87.5% eficacia). Un perro con signos de FCC murió, y en otro caso se observó mejoría clínica pero no se obtuvieron análisis coprológicos.

La eficacia de *moxidectina* fue estudiada por Willensen en un estudio¹⁵ prospectivo controlado, aleatorio, doble ciego, multicéntrico de campo con 27 perros infectados de forma natural. Una única dosis de 0.1 mg/kg de imidacloprida/moxidectina *spot-on* fue utilizada y la respuesta al tratamiento se valoró con análisis coprológicos (muestra de 3 días consecutivos) 42 días tras el tratamiento y estudio radiográfico del tórax. Se observó mejoría clínica y radiográfica tras el tratamiento en todos los animales, y los análisis coprológicos resultaron negativos en 23 de los 27 perros (85.2% eficacia).

El *fenbendazol* fue estudiado por Willensen en el estudio mencionado anteriormente con 23 perros infectados de forma natural, utilizando una dosis de 25 mg/kg per os diariamente durante 20 días. Se observó mejoría clínica tras el tratamiento en todos los perros, aunque la mejoría de las anomalías radiográficas no fue significativa, y las muestras de heces fueron negativas en 21 de los 23 perros (91.3% eficacia). Existen casos clínicos previos que documentan la mejoría clínica con *fenbendazol*, aunque las dosis utilizadas varían desde 20-50 mg/kg de 7-21 días.^{1,2,6,16}

Adicionalmente al tratamiento específico antihelmíntico, se debe proporcionar tratamiento sintomático en caso necesario. Esto dependerá de la presentación clínica (signos respiratorios, cardíacos, diátesis hemorrágica, signos neurológicos, etc). Por lo tanto, oxigenoterapia, broncodilatadores, nebulizaciones, antibióticos y esteroides pueden ser utilizados en pacientes con cuadros respiratorios. En pacientes con diátesis hemorrágica pueden ser necesarias transfusiones con sangre completa o plasma fresco, dependiendo de la severidad de la presentación.

Conclusión

En resumen, la angiostrongilosis es una enfermedad emergente potencialmente mortal que puede mostrar presentaciones clínicas muy variadas. El veterinario clínico debe estar informado y alerta de la extensión aparente en la distribución de esta enfermedad a áreas no endémicas, especialmente en pacientes de riesgo (acceso al exterior, contacto con caracoles y babosas) y signos clínicos compatibles. Aunque se han descrito casos fatales, el pronóstico en pacientes con afectaciones leves o moderadas es normalmente bueno tras el tratamiento.

Summary: This work describes the pathophysiology, clinical signs, diagnosis and treatment of the parasite metastrongiloid *Angiostrongylus vasorum*, which infects wild and domestic canids, giving a wide range of clinical signs. In addition, a description of the distribution of the parasite and its apparent extension to non-endemic areas is discussed.

Bibliografía

1. Chapman, P S, Boag, A K, Guitian, J, Boswood, A. *Angiostrongylus vasorum* infection in 23 dogs (1999-2002). *J Sm Anim Pract*, 2004; 45:435-440
2. Patteson, M W, Gibbs, C, Wotton, P R, Day M J. *Angiostrongylus vasorum* infection in seven dogs. *Vet Record* 1993; 133:565-570
3. Yamakawa, Y, McGarry, J W, Denk, D, Dukes-McEwan, J, Macdonald, N, Mas, A, McConnell, F, Tatton, B, Valentine, E G, Wayne, J, Williams, J M, Hetzel, U. Emerging canine angiostrongylosis in northern England: five fatal cases. *Vet Record*, 2009; 164:149-152
4. Helm, J R, Morgan, E R, Jackson, M W, Wotton, P, Bell, R. Canine angiostrongylosis: an emerging disease in Europe. *J Vet Emerg Crit Care*, 2010; 20:98-109
5. Segovia, JM, Torres J, Miquel, J. Helminth parasites of the red fox (*Vulpes vulpes* L, 1758) in the Iberian Peninsula: an ecological study. *Acta Parasitol* 2004;49(1):67-79
6. Martin, M W S, Ashton, G, Simpson, V R, Neal, C. Angiostrongylosis in Cornwall: clinical presentations of eight cases. *J Sm Anim Pract*, 1993; 34:20-25
7. Gould, S M, McInnes, E L. Immune-mediated thrombocytopenia associated with *Angiostrongylus vasorum* infection in a dog. *J Sm Anim Pract*, 1999;40:227-232
8. Cury, MC, Guimarães, M P, Lima, W S, Vitor, R W A. Western blot analysis of the humoral response of dogs experimentally infected with *Angiostrongylus vasorum* (Baillet 1866). *Vet Parasitol*, 2002; 102:83-87
9. Whitley, N T, Corzo-Menendez, N, Carmichael, N G, McGarry, J W. Cerebral and conjunctival haemorrhages associated with von Willebrand factor deficiency and canine angiostrongylosis. *J Sm Anim Pract*, 2005; 46:75-78
10. Sassanelly, M, Paradies, P, Otranto, D. Haemothorax associated with *Angiostrongylus vasorum* infection in a dog. *J Sm Anim Pract*, 2007; 49:417-420
11. Humm, K, Boag, A. Unusual presentation of *Angiostrongylus vasorum* in dogs. *Vet Record*, 2008;162:632
12. Garosi, L S, Platt, S R, McConnell, J F, Wray, J D, Smith, K C. Intracranial haemorrhage associated with *Angiostrongylus vasorum* infection in three dogs. *J Sm Anim Pract*, 2005, 46:93-99
13. Wessman A, Lu D, Lamb, C R, Smyth, B, Mantis, P, Chandler, K, Boag, A, Cherubini, G B, Cappello, R. Brain and spinal cord hemorrhages associated with *Angiostrongylus vasorum* infection in four dogs. *Vet Record* 2006; 158:858-863
14. Cury M C, Guimarães, M P, Lima, W S, Caldeira, M C M, Couto, T R, Murta, K, Carvalho, M G, Baptista, J M B. Biochemical serum profiles in dogs experimentally infected with *Angiostrongylus vasorum* (Baillet 1866). *Vet Parasitol* 2005; 128:121-127
15. Willeesen, J L, Kristensen, A T, Jensen, A L, Heine, J, Koch, J. Efficacy and safety of imidacloprim/moxidectin spot-on solution and fenbendazole in the treatment of dogs naturally infected with *Angiostrongylus vasorum* (Baillet 1866). *Vet Parasitol*, 2007; 147:258-264
16. Boag, A K, Lamb, C R, Chapman, P S, Boswood, A. Radiographic findings in 16 dogs infected with *Angiostrongylus vasorum*. *Vet Record*, 2004; 154:426-430
17. McGarry, J W, Morgan, E R. Differential identification of first stage larvae of canine metastrongyles. *Vet Record*, 2009;165:258-261
18. Conboy, G. Natural infections of *Crenosoma vulpis* and *Angiostrongylus vasorum* in dogs in Atlantic Canada and their treatment with milbemycin oxime. *Vet Record*, 2004;155:16-18

El placer de desparasitarle
El placer de ser desparasitado

El mayor espectro¹
La mayor facilidad³



Milbemax comprimidos masticables

- El antiparasitario interno de más amplio espectro¹
- El antiparasitario interno más vendido en Europa²
- El único antiparasitario en comprimidos masticables con sabor a gallina
- La alta palatabilidad facilita el cumplimiento: 94,8% de aceptación³



Ellos aún más cerca