

76 perros infectados de manera natural por *D. immitis*



Doxiciclina (10 mg / kg BID) + ivermectina (6 mcg / kg)



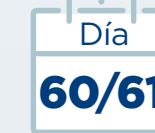
1er mes

1ª dosis de melarsomina dihidrocloruro



Día 30

2ª y 3ª dosis de melarsomina dihidrocloruro



Día 60/61

Tras 90 días, los perros fueron examinados y dados de alta.

- Todos los animales finalizaron el tratamiento adulticida sin mostrar efectos secundarios graves o moderados.
- Tras 3 meses, se dio de alta a todos los pacientes debido a la ausencia de parásitos adultos, de microfilarias y de manifestaciones clínicas.
- 6 meses después de la última dosis, todos los perros dieron negativo a la presencia de antígenos y microfilarias. Además, aquellos evaluados por ecocardiografía, mostraron ausencia de parásitos adultos.

CONCLUSIONES

Esta modificación del protocolo permitiría:

Una eliminación más rápida del gusano del corazón

Mejorar el pronóstico del paciente

Un mayor cumplimiento por parte de los propietarios

Reducir los daños de la vasculatura pulmonar



Variación del protocolo adulticida para el tratamiento del gusano del corazón en perros: ¿puede ser más corto?

Carretón E, Falcón-Cordón Y, Falcón-Cordón S, Morchón R, Matos JI, Montoya-Alonso JA. *Vet Parasitol* 2019;271:54-56

Una modificación del actual protocolo terapéutico contra *Dirofilaria immitis* permite una eliminación más rápida del parásito y un mayor cumplimiento por parte de los propietarios.



Dirofilaria immitis



OBJETIVO

La **dirofilariosis canina** es una enfermedad potencialmente mortal en los perros.

A pesar de que tanto veterinarios como propietarios son conscientes de la importancia de su prevención, es considerada una **enfermedad emergente**.

Este estudio evalúa los resultados obtenidos en 76 perros infectados por *D. immitis* tras administrar la primera dosis de melarsomina dihidrocloruro previa administración de lactonas macrocíclicas (ivermectina) durante 1 mes (en lugar de los 2-3 del protocolo actual).

Protocolo actual de la American Heartworm Society y la European Society of Dirofilariosis and Angiostrongylosis



2-3



meses

Administración de lactonas macrocíclicas



3 dosis de melarsomina dihidrocloruro

Finalidad:

Cubrir la brecha de susceptibilidad para que las filarias adultas puedan madurar y ser susceptibles a la melarsomina dihidrocloruro.

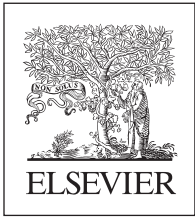
Inconvenientes

de la larga duración del protocolo:

10-15 % de los dueños dejan de seguirlo

Los parásitos adultos continúan empeorando el **daño vascular** y existe riesgo de **tromboembolismos**

El objetivo del estudio aquí descrito fue evaluar la eficacia de una variación del protocolo adulticida del gusano del corazón en perros, que consiste en la administración previa de lactonas macrocíclicas durante un solo mes, para eliminar la brecha de susceptibilidad



Reimpresión del vol. 271, pp. 54-56, julio de 2019

veterinary parasitology

An International Scientific Journal

Variación del protocolo adulticida en el tratamiento de las infecciones causadas por el gusano del corazón en perros: ¿puede ser más corto?

E. Carretón, Y. Falcón-Cordón, S. Falcón-Cordón, R. Morchón, J. I. Matos, J. A. Montoya-Alonso



ELSEVIER

Representante de ventas de la reimpression

EDRA S.p.A.

Via Spadolini, 7 – 20141 Milano

Tel. +39-(0)2-881841 – Fax +39-(0)2-88184302

<http://www.edraspa.it>

Los médicos y los investigadores siempre deben confiar en su propia experiencia y sus conocimientos a la hora de valorar y utilizar la información, los métodos, los compuestos o los experimentos descritos en el presente artículo. Debido a los rápidos avances de la medicina, en particular, se recomienda efectuar una verificación independiente de los diagnósticos y las dosis farmacológicas. En pleno cumplimiento de la ley, American Association of Veterinary Parasitologists (AAVP), European Veterinary Parasitology College (EVPC) and World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) o Elsevier no asume ninguna responsabilidad en lo que respecta a la traducción por cualesquiera daños o lesiones a las personas o los bienes como consecuencia de un uso indebido del producto, negligencia u otro, o debido al uso o a la aplicación de métodos, productos, indicaciones o ideas contenidas en el presente material.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by the American Association of Veterinary Parasitologists (AAVP), the European Veterinary Parasitology College (EVPC) and the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) or Elsevier in relation to the translation for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein.

Impreso en Italia por: Vela Web Srl – Binasco (MI)

Octubre 2019



Artículo de investigación

Variación del protocolo adulticida en el tratamiento de las infecciones causadas por el gusano del corazón en perros: ¿puede ser más corto?

E. Carretón^{a,*}, Y. Falcón-Cordón^a, S. Falcón-Cordón^a, R. Morchón^b, J. I. Matos^a, J. A. Montoya-Alonso^a^a Medicina Interna, Facultad de Veterinaria, Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España^b Grupo de investigación reconocido (GIR) de dirofilariosis animal y humana, Laboratorio de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Salamanca, EspañaINFORMACIÓN
SOBRE EL ARTÍCULO

Palabras clave:

Gusano del corazón
Tratamiento adulticida
Melarsomina dihidrocloruro
Dirofilariosis canina

RESUMEN

El tratamiento del gusano del corazón en perros se ha modificado a lo largo de los años y se han incluido mejoras que permiten lograr una mayor eficacia, seguridad y un mejor pronóstico. En la actualidad, el protocolo adulticida recomendado consiste en la administración de tres dosis de melarsomina dihidrocloruro, precedida por la administración de lactonas macrocíclicas durante dos o tres meses. El objetivo de este estudio fue evaluar una variación del protocolo adulticida del gusano del corazón en 76 perros infectados por *Dirofilaria immitis*, consistente en la administración previa de lactonas macrocíclicas (ivermectina) durante un solo mes. El día del diagnóstico se determinó la presencia de microfilarias circulantes y se realizó una ecocardiografía para evaluar la carga parasitaria. El tratamiento empezó el primer día; se administró doxiciclina durante un mes (10 mg/kg BID) e ivermectina mensualmente (6 mcg/kg). Pasados 30 días se administró la primera dosis de melarsomina dihidrocloruro, seguida de una segunda y una tercera dosis a los dos meses (60 días) y 24 horas después, respectivamente. A los tres meses se examinó a los perros y se les dio el alta. Seis meses después de la última dosis, todos los perros dieron negativo a la presencia de antígenos y fueron amicrofilarémicos. Además, se analizó al 38,1 % de los animales mediante una ecocardiografía, que mostró la ausencia de parásitos adultos. Se considera que la ineficacia de la melarsomina contra los vermes de menos de cuatro meses de edad debería evitarse mediante la administración previa de lactonas macrocíclicas durante dos o tres meses, que mata las larvas menores de dos meses, mientras que las filarias más mayores pueden alcanzar la edad suficiente para ser sensibles a la melarsomina dihidrocloruro. Con este protocolo, esta brecha quedaría cubierta para la segunda y la tercera inyección, cuando los vermes tendrían cuatro meses o más. Asimismo, existen pruebas de que la melarsomina es eficaz contra los parásitos menores de cuatro meses y las lactonas macrocíclicas tienen cierta eficacia contra los gusanos del corazón mayores de dos meses. Esta modificación permite eliminar de forma más rápida los gusanos del corazón y que los dueños de los perros infectados cumplan mejor el tratamiento.

1. Introducción

La dirofilariosis (*Dirofilaria immitis*) es una enfermedad grave y potencialmente mortal en perros. A pesar de las campañas frecuentes orientadas a prevenir la infección, y de que tanto los veterinarios como los dueños de los animales son plenamente conscientes de la importancia de la prevención y las consecuencias de la infección, sobre todo en zonas endémicas, la dirofilariosis canina se considera una enfermedad emergente y, en los últimos años, se han registrado nuevas infecciones en perros en zonas que, hasta entonces, se con-

sideraban libres de la enfermedad (Genchi et al., 2011; Morchón et al., 2012; Miterpáková et al., 2018).

El tratamiento del gusano del corazón en perros se ha modificado a lo largo de los años y se han incluido mejoras que permiten lograr una mayor eficacia y un mejor pronóstico. Actualmente, el único tratamiento adulticida autorizado para la infección consiste en la administración de un agente arsenical que tiene propiedades adulticidas, la melarsomina dihidrocloruro, que provoca la muerte de los vermes adultos que se localizan en las arterias pulmonares del hospedador. Los protocolos adulticidas que recomienda la American Heartworm

* Autor correspondiente en: Medicina Interna, Facultad de Veterinaria, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, 35413, Arucas, Las Palmas, España.

Correo electrónico: elena.carreton@ulpgc.es (E. Carretón).<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.06.006>

Recibido el 29 de abril de 2019; recibido en forma revisada el 6 de junio de 2019; aceptado el 10 de junio de 2019

0304-4017/© 2019 Elsevier B. V. Reservados todos los derechos.

Society y la European Society of Dirofilariosis and Angiostrongylosis incluyen la administración de tres dosis de melarsomina dihidrocloruro, precedida por la administración de lactonas macrocíclicas durante dos o tres meses (European Society of Dirofilariosis and Angiostrongylosis, 2017; American Heartworm Society, 2018). El objetivo de este tratamiento previo antes de administrar el fármaco adulticida era cubrir la denominada brecha de susceptibilidad, que se define como el intervalo de tiempo en el que algunas fases del gusano del corazón no son sensibles al tratamiento, ya sea con lactonas macrocíclicas o con melarsomina dihidrocloruro, puesto que la melarsomina no parece mostrar una actividad adulticida contra los vermes menores de cuatro meses de edad y las lactonas macrocíclicas pierden efecto en vermes mayores de dos meses (Bowman y Drake, 2017). Este intervalo es de dos o tres meses antes de la administración de melarsomina dihidrocloruro, durante el cual la administración de lactonas macrocíclicas evitará que haya nuevas infecciones y eliminará las larvas sensibles, al tiempo que permitirá que los vermes mayores crezcan lo suficiente para ser sensibles a la melarsomina.

No obstante, la larga duración de este protocolo hace que, por un lado, el 10-15 % de los dueños dejen el tratamiento antes de empezar a administrar melarsomina dihidrocloruro (Carretón, 2019, información personal); en algunos casos, puede ser debido a la relativa mejoría del cuadro clínico como consecuencia de la eliminación de microfilarias, larvas y *Wolbachia*, así como a la falta de contacto con el veterinario durante un periodo prolongado. Por otro lado, en ese lapso de tiempo, los parásitos adultos siguen en las arterias pulmonares, lo que empeora el daño vascular y agrava cualquier deterioro a nivel cardiopulmonar o renal. Asimismo, en ese intervalo sigue existiendo el riesgo de tromboembolia espontánea y mortal, sobre todo si no se lleva a cabo la restricción del ejercicio (McCall et al., 2008; Carretón et al., 2017).

Además, existen pruebas de que la melarsomina dihidrocloruro tiene propiedades contra los vermes inmaduros de dos a cuatro meses de edad, al igual que la administración mensual de algunas lactonas macrocíclicas (por ejemplo, ivermectina, selamectina, milbemicina oxima), y puede tener una eficacia total o parcial contra vermes mayores de dos meses (McCall, 2005; McCall et al., 2010).

Así pues, ante la posibilidad de eliminar la brecha de susceptibilidad con un tratamiento modificado, el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de una variación del protocolo adulticida del gusano del corazón en perros, que consiste en la administración previa de lactonas macrocíclicas durante un solo mes.

2. Pacientes y métodos

En este estudio participaron 76 perros que vivían en una zona hiperendémica de dirofilariosis (Montoya-Alonso et al., 2016) y que fueron infectados de manera natural por *D. immitis*. Los animales fueron atendidos en el Servicio de Veterinaria de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, donde el diagnóstico de la infección por el gusano del corazón se realizó mediante la detección de antígenos circulantes del parásito con la ayuda de un kit comercial (Urano Test Dirofilaria®, Urano Vet SL, Barcelona, España).

Entre ellos, había 32 machos y 44 hembras, y el rango de edad estaba comprendido entre 1 a 9 años (edad media: 4,7 años); 29 eran perros mestizos y 36 de raza. Ninguno de los perros había recibido previamente profilaxis del gusano del corazón ni tratamiento adulticida contra la enfermedad, ni tampoco presentaba patologías anteriores o simultáneas.

Se sometió a todos los animales a una exploración física y se realizaron técnicas de imagen (radiografía torácica y ecocardiografía). Mediante la ecografía, se calculó la presencia de parásitos y la carga parasitaria siguiendo las pautas previamente establecidas (Venco et al., 2003). Además, el día del diagnóstico se valoró a los perros para detectar la presencia de microfilarias circulantes utilizando un test de Knott modificado.

Los perros empezaron el tratamiento el primer día; se les administró doxiciclina durante un mes (10 mg/kg BID) e ivermectina mensualmente (6 mcg/kg). Pasados 30 días, todos los perros fueron tratados con la primera inyección intramuscular de melarsomina dihidrocloruro (2,5 mg/kg), seguida de una segunda inyección al cabo de otro mes (60 días) y una tercera pasadas 24 horas de la anterior. Se recomendó una restricción moderada del ejercicio durante el primer mes y se aconsejó encarecidamente restringirlo de forma importante desde el día 30 hasta al menos un mes después de la última inyección de melarsomina dihidrocloruro. Se examinó a los pacientes a los tres meses; se les hizo una exploración física, además del test de Knott, una ecocardiografía y radiografías torácicas. Si no presentaban signos clínicos ni la ecocardiografía mostraba la presencia de parásitos adultos, los animales eran dados de alta. Durante el estudio no se interrumpió la profilaxis mensual del gusano del corazón.

Seis meses después de finalizar el tratamiento, se realizó un test de antígenos para confirmar la eficacia adulticida en todos los pacientes; además, se hizo una ecocardiografía a 33 perros (43,4 %) con el fin de determinar la presencia o ausencia de parásitos adultos.

Se informó a todos los dueños acerca de este estudio y dieron su consentimiento para participar en él. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Servicio de Veterinaria de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (MV-2015/02) y se llevó a cabo de conformidad con la legislación europea actual sobre protección animal.

3. Resultados

En el día 0, el 48,7 % de los perros presentaron microfilaremia y el 51,3 %, eran amicrofilarémicos. Durante la ecocardiografía, el 82,9 % (63/76) de los animales tenían una carga parasitaria baja y el 17,1 % (13/76), una carga alta, según Venco et al. (2003). La edad entre los que presentaban una carga baja (media: 4,7 años) y alta (media: 4,4 años) era similar.

Se tuvieron en cuenta los síntomas compatibles con la enfermedad del gusano del corazón en animales que mostraron uno o más de los siguientes signos: tos, disnea, caquexia, intolerancia al ejercicio, síncope, ascitis, hemoptisis, crepitaciones pulmonares, soplo cardíaco en el costado derecho o desdoblamiento del segundo tono cardíaco. Los síntomas aparecieron en el 60,5 % (46/76) de los perros, entre los cuales un 55,5 % (35/63) presentaba una carga parasitaria baja y un 84,6 % (11/13), alta. La edad media de los perros asintomáticos era de 4,05 años y de los sintomáticos, 5,1.

Todos los perros terminaron el tratamiento adulticida sin mostrar efectos secundarios graves o moderados. Pasados tres meses, se dio de alta a todos los pacientes debido a la ausencia de parásitos adultos, determinado mediante ecocardiografía, así como a la ausencia de microfilarias y manifestaciones clínicas.

Seis meses después de la tercera dosis de melarsomina, ninguno de los perros presentaba antígenos circulantes en el test comercial ni tampoco microfilarias. No se observaron vermes adultos en los perros que se sometieron a una ecocardiografía.

4. Discusión

El tratamiento adulticida de la enfermedad del gusano del corazón ha ido evolucionando con los años y ha sustituido a la tiacetarsamida sódica, empleada en los años ochenta del siglo anterior, por la melarsomina dihidrocloruro en los noventa. Se demostró que el último era un producto más eficaz, seguro y fácil de administrar (Rawlings et al., 1993; Maksimowich et al., 1997). Además, los protocolos con melarsomina dihidrocloruro se modificaron posteriormente y se pasó de un protocolo de dos dosis (2,5 mg/kg, administrado de forma intramuscular y con 24 h de diferencia) a otro de tres dosis (una dosis única seguida un mes después por dos dosis, separadas por 24 horas). Este protocolo modificado mostró tener una mayor eficacia adulticida, así como ser más seguro para el paciente, puesto

que se reducía el riesgo de tromboembolia pulmonar grave gracias a la muerte escalonada de los parásitos adultos (Carretón et al., 2014; American Heartworm Society, 2018).

Hasta hace poco, se consideraba que la ineficacia de la melarsomina contra los vermes menores de cuatro meses debía evitarse con la administración previa de lactonas macrocíclicas. De este modo, la denominada brecha de susceptibilidad se estableció como un periodo de dos o tres meses antes de administrar melarsomina dihidrocloruro. Esto se recomendó para eliminar las larvas menores de dos meses, sensibles a las lactonas macrocíclicas, mientras que permitía que el resto de los vermes crecieran hasta alcanzar una edad suficiente (cuatro meses o más) como para considerarse sensibles a la melarsomina dihidrocloruro. Sin embargo, un nuevo artículo de revisión mostró que la melarsomina puede ser eficaz contra los vermes de menos de cuatro meses, lo que cuestionaba la brecha de susceptibilidad, y, de hecho, este concepto se ha eliminado recientemente de las últimas pautas (Bowman y Drake, 2017; American Heartworm Society, 2018).

En el protocolo que se propone en este estudio se tiene en cuenta que la brecha de susceptibilidad, si se considera aún, debería estar cubierta en el tiempo de la segunda y tercera dosis de melarsomina, ya que los parásitos que no eran sensibles a las lactonas macrocíclicas el primer día —y, por tanto, con una edad igual o mayor a dos meses— serían lo suficientemente mayores como para ser sensibles al fármaco adulticida dos meses después, cuando tendrían cuatro meses o más.

Además, se ha señalado que la administración mensual continuada de algunas lactonas macrocíclicas (por ejemplo, ivermectina, selamectina, milbemicina oxima) es muy eficaz, entre el 96,7 % y el 98,5 %, contra los gusanos del corazón de tres meses. Asimismo, se han descrito unas eficacias del 41,4 % (milbemicina oxima) y del 95,1 % (ivermectina) contra los parásitos de cuatro meses después de doce meses de administración (McCall, 2005). Además, dos dosis de melarsomina separadas entre sí 24 horas mostraron tener una eficacia del 100 % contra los vermes de dos meses en cinco perros infectados de forma experimental. Esto sugiere que la melarsomina dihidrocloruro sería eficaz contra los parásitos más jóvenes (McCall et al., 2010), de modo que podría ignorarse la brecha de susceptibilidad (Bowman y Drake, 2017).

Aunque iniciar el tratamiento adulticida en el momento del diagnóstico se consideró un protocolo plausible (Bowman y Drake, 2017), se recomienda la administración previa de doxiciclina a fin de reducir la población de *Wolbachia*. La *Wolbachia* es una bacteria que desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad; produce la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiotácticas, que inducen infiltración celular y la ampliación de la respuesta inflamatoria (Kramer et al., 2008). La reducción de los niveles de *Wolbachia* en *D. immitis* antes del tratamiento adulticida ha mostrado tener mejores resultados adulticidas con una menor reacción inflamatoria en perros y un menor riesgo de tromboembolias pulmonares mortales; así pues, puede mejorar de forma considerable el pronóstico de los perros que están recibiendo tratamiento (Bazzocchi et al., 2008; Kramer et al., 2011). En el protocolo de este estudio, se administró doxiciclina durante un mes junto con la primera dosis de ivermectina; el propósito era eliminar la *Wolbachia* antes de la primera dosis adulticida de melarsomina dihidrocloruro.

Además, empezando poco después de la llegada de los parásitos a la vasculatura pulmonar, su presencia causa daño endotelial con proliferación vellosa de la íntima de las arterias, inflamación vascular y pulmonar, hipertensión pulmonar, alteración de la integridad vascular y fibrosis (Bowman y Atkins, 2009; Simón et al., 2012). Cuanto más tiempo pasan los vermes en la vasculatura pulmonar, mayor es el daño que puede causar su presencia. Asimismo, la muerte espontánea de los vermes puede provocar tromboembolia pulmonar aguda o mortal (McCall et al., 2008). Si bien la limitación de ejercicio en el paciente es estricta durante el tratamiento adulticida, a menudo esta restricción se ignora dos o tres meses antes de la administración de melarsomina,

por lo que el cumplimiento de esta recomendación puede perderse debido al periodo prolongado necesario. Por tanto, esta modificación del protocolo adulticida permitiría eliminar antes los gusanos del corazón adultos de la vasculatura pulmonar, lo que reduciría al mínimo los daños y riesgos que puede implicar su presencia y aumentaría el cumplimiento del dueño. Para determinar si, mediante este protocolo, el cumplimiento del tratamiento por parte de los dueños será mayor, es necesario realizar nuevos estudios independientes.

Los resultados de este trabajo muestran que el protocolo del tratamiento adulticida evaluado fue eficaz, a pesar del estado de microfilaremia y de la carga parasitaria detectada mediante ecocardiografía, por lo que podría homologarse para utilizarse en perros con el gusano del corazón. Por consiguiente, esta modificación del protocolo adulticida mejoraría el pronóstico, el cumplimiento de los dueños y reduciría al mínimo los daños de la vasculatura pulmonar que su presencia pudiese haber causado.

Bibliografía

- American Heartworm Society, 2018. Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection in Dogs (2018). Available at: <http://www.heartwormsociety.org> (Accessed 24.04.19).
- Bazzocchi, C., Mortarino, M., Grandi, G., Kramer, L.H., Genchi, C., Bandi, C., Genchi, M., Sacchi, L., McCall, J.W., 2008. Combined ivermectin-doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticide activity against *D. immitis* in experimentally infected dogs. *Int. J. Parasitol.* 38, 1401–1410.
- Bowman, D.D., Atkins, C.E., 2009. Heartworm biology, treatment, and control. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 39, 1127–1158 vii.
- Bowman, D.D., Drake, J., 2017. Examination of the “susceptibility gap” in the treatment of canine heartworm infection. *Parasit. Vectors* 10 (Suppl 2), 513.
- Carretón, E., Morchón, R., Montoya-Alonso, J.A., 2017. Cardiopulmonary and inflammatory biomarkers in heartworm disease. *Parasit. Vectors* 10 (Suppl 2), 534.
- Carretón, E., Morchón, R., Simón, F., Juste, M.C., González-Miguel, J., Montoya-Alonso, J.A., 2014. Evaluation of cardiopulmonary biomarkers during classic adulticide treatment versus the American Heartworm Society recommended treatment protocol in dogs infected by *Dirofilaria immitis*. *Vet. Parasitol.* 206, 55–59.
- European Society of Dirofilariasis and Angiostrongylosis, 2017. Guidelines for Clinical Management of Canine Heartworm Disease. Available at: <http://www.esda.vet> (accessed 24.04.19).
- Genchi, C., Mortarino, M., Rinaldi, L., Cringoli, G., Traldi, G., Genchi, M., 2011. Changing climate and changing vector-borne disease distribution: the example of *Dirofilaria* in Europe. *Vet. Parasitol.* 176, 295–299.
- Kramer, L., Grandi, G., Leoni, M., Passeri, B., McCall, J., Genchi, C., Mortarino, M., Bazzocchi, C., 2008. *Wolbachia* and its influence on the pathology and immunology of *Dirofilaria immitis* infection. *Vet. Parasitol.* 158, 191–195.
- Kramer, L., Grandi, G., Passeri, B., Gianelli, P., Genchi, M., Dzimiński, M.T., Supakorndej, P., Mansour, A.M., Supakorndej, N., McCall, S.D., McCall, J.W., 2011. Evaluation of lung pathology in *Dirofilaria immitis*-experimentally infected dogs treated with doxycycline or a combination of doxycycline and ivermectin before administration of melarsomine dihydrochloride. *Vet. Parasitol.* 176, 357–360.
- Maksimowich, D.S., Bell, T.G., Williams, J.F., Kaiser, L., 1997. Effect of arsenical drugs on in vitro vascular responses of pulmonary artery from heartworm-infected dogs. *Am. J. Vet. Res.* 58, 389–393.
- McCall, J.W., 2005. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: a review, an update, and recommendations. *Vet. Parasitol.* 133, 197–206.
- McCall, J.W., Genchi, C., Kramer, L.H., Guerrero, J., Venco, L., 2008. Heartworm disease in animals and humans. *Adv. Parasitol.* 66, 193–285.
- McCall, J.W., Kramer, L., Genchi, C., Guerrero, J., Dzimiński, M., Supakorndej, P., Mansour, A., McCall, S.D., Supakorndej, N., Grandi, G., Carson, B., 2010. Effects of melarsomine dihydrochloride on two-month-old infections of *dirofilaria immitis* and *Brugia pahangi* in dogs with dual infections. State of the Heartworm 2010 Symposium, 16–18 April. American Heartworm Society (Abstract), Memphis, TN.
- Miterpáková, M., Valentová, D., Čabanová, V., Berešíková, L., 2018. Heartworm on the rise—new insights into *Dirofilaria immitis* epidemiology. *Parasitol. Res.* 117, 2347–2350.
- Montoya-Alonso, J.A., Carretón, E., Morchón, R., Silveira-Viera, L., Falcón, Y., Simón, F., 2016. The impact of the climate on the epidemiology of *Dirofilaria immitis* in the pet population of the Canary Islands. *Vet. Parasitol.* 216, 66–71.
- Morchón, R., Carretón, E., González-Miguel, J., Mellado-Hernández, I., 2012. Heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe: new distribution trends. *Front. Physiol.* 3, 196.

- Rawlings, C.A., Raynaud, J.P., Lewis, R.E., Duncan, J.R., 1993. Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiacetarsamide vs melarsomine dihydrochloride treatment of *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 54, 920–925.
- Simón, E., Siles-Lucas, M., Morchón, R., González-Miguel, J., Mellado, I., Carretón, E., Montoya-Alonso, J.A., 2012. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clin. Microbiol. Rev.* 25, 507–544.
- Venco, L., Genchi, C., Vigevani Colson, P., Kramer, L., 2003. Relative utility of echo- cardiography, radiography, serologic testing and microfilariae counts to predict adult worm burden in dogs naturally infected with heartworms. In: Seward, R.L., Knight, D.H. (Eds.), *Recent Advances in Heartworm Disease, Symposium'01*. American Heartworm Society, Batavia, IL, pp. 111–124.



La reimpresión de este artículo se distribuye con el apoyo de Boehringer Ingelheim.