

Comprometimiento de los sistemas renal y cardiovascular en la Leishmaniasis visceral canina. Una revisión conceptual

Recibido: 5 de febrero de 2014

Aceptado: 30 de septiembre de 2014

Resumen

La leishmaniasis visceral (LV) es una zoonosis registrada en diversas regiones del mundo. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de las diferentes formas clínicas de leishmaniasis sobrepasa 12 millones de casos. En Colombia la población en riesgo en el 2009 fue de 10 millones, y se reportaron en ese tiempo 62 casos de LV (0.5%). El cuadro clínico en los perros es muy similar al de los seres humanos, por tanto, el perro es un excelente modelo experimental para el estudio de la enfermedad. La literatura reporta la afinidad del agente por los riñones de mamíferos infectados por LV, algunos trabajos describen lesiones renales de seres humanos y perros acometidos por la enfermedad, entretanto, existen vacíos en cuanto a la fisiopatología de la LV en este sistema, y en las consecuencias de la hipertensión sistémica sobre la función miocárdica, de tal forma, la literatura médica es extremadamente escasa al respecto de la descripción de alteraciones del sistema cardiovascular. De forma semejante, existen pocos estudios en medicina veterinaria sobre la función miocárdica de perros con LV, excepto relatos aislados de miocarditis o pericarditis en perros infectados, y un estudio que correlaciona estos sistemas en la LV canina. Por tanto, la presente revisión busca informar al lector sobre la LV y hacer precisiones acerca de la fisiopatología de la LV en los sistemas cardiovascular y renal.

Palabras clave: Leishmanía Visceral, corazón, riñones.

Commitment of renal and cardiovascular systems in canine visceral Leishmaniasis. Conceptual review

Abstract

Visceral Leishmaniasis (VL) is a registered zoonoses in various regions from the world, according to estimates by the World Health Organization, the prevalence of different clinical forms of leishmaniasis surpasses 12

.....

² Médico veterinario. MS, PhD; Docente de tiempo completo en programa de Medicina Veterinaria, Fundación Universitaria Agraria de Colombia (UNIAGRARIA). Calle 170 n° 54 A-10. Bogotá, Colombia. Email: martinez.pedro@uniagraria.edu.co (autor para correspondencia).

million cases. In Colombia the population at risk to 2009 was 10 million, with 62 reported cases of VL (0.5%). The clinical frame in dogs is very similar to human, making the dog an excellent experimental model for the study of the disease. The literature reports the affinity of the agent for the kidneys of mammals affected by VL. Some works describe renal lesions in human and dogs beings undertaken by the disease, meanwhile, there are gaps in the pathophysiology of VL in this system, and the consequences of systemic hypertension on myocardial function, so the literature is extremely scarce to description of disorders from the cardiovascular system. Similarly, there are few studies in Veterinary Medicine on myocardial function of dogs with VL except isolated reports of myocarditis or pericarditis in infected dogs, and a study correlating these systems in canine VL.

Key words: Visceral Leishmaniasis, heart, kidneys.

Introducción

La LV es considerada una zoonosis emergente en el mundo, afecta una amplia variedad de vertebrados, destacándose el ser humano y los perros, los cuales constituyen el reservorio más importante en el ambiente doméstico (Kontos & Koutinas, 1993; Costa et al., 1999; Reichmann, 2006). La enfermedad aflige poblaciones en los cinco continentes, particularmente, 88 países localizados en regiones tropicales y subtropicales. Según estimativas de la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia mundial de las diferentes formas clínicas de la enfermedad sobrepasa los 12 millones de casos.

La Leishmanía presenta algunas variaciones en el ciclo epidemiológico, según la especie del agente etiológico, la región geográfica considerada y las especies de mamíferos susceptibles que son expuestas al riesgo de la infección (Reichmann, 2006).

En Colombia la LV es endémica, principalmente en el valle del río Magdalena y sus afluentes, con focos sinantrópicos ampliamente estudiados en el Tolima, Huila, Cundinamarca, Bolívar, Córdoba y Sucre. El Instituto Nacional de Salud reporta en el año 2000 la tasa de infección en humanos total con 0.03×100.000 habitantes y el departamento con mayor tasa fue Tolima con 0.7×100.000 habitantes (9 casos). Es importante anotar que muchos de los casos que se reportaron no fueron especificados; es así como para ese año (2000) se notificaron 812 casos. En el 2001, la

tasa total fue de 0.07×100.000 habitantes y el departamento con la tasa más alta fue Córdoba con 1.88×100.000 habitantes (25 casos). En el año 2009, se notificaron 12.232 casos de Leishmaniasis, siendo 62 (0.5%) de la forma visceral o Kala azar. En la fecha citada, se consideran dos focos principales de LV: la costa Caribe y el Magdalena Medio (Vélez et al., 2001; Pinzón, 2012).

Las manifestaciones clínicas de la LV varían de acuerdo con la patogenicidad del parásito y la respuesta inmune celular del hospedero. El cuadro clínico en perros es semejante al de los seres humanos, excepto en relación con el desarrollo de alteraciones dermatológicas. En este sentido, la especie canina asume un singular papel como modelo experimental de la enfermedad.

Dentro de las alteraciones que ocurren en la LV, se describe frecuentemente el compromiso de la función renal, predominantemente por afecciones de tipo glomerular, principal causa de muerte en los perros. La hiperfiltración glomerular de forma crónica y progresiva resultará en hipertensión arterial sistémica, de forma similar, también se ha descrito en seres humanos con LV.

A pesar de la existencia de numerosos trabajos sobre las lesiones renales de seres humanos, y algunos trabajos en perros atacados por la enfermedad, ninguno menciona la fisiopatología de la LV en los riñones y las consecuencias de la hipertensión sistémica sobre la función miocárdica de los pacientes. Sin embargo, se ha verificado que perros jóvenes infectados por LV con cuadro de

insuficiencia renal, pueden presentar hipertensión arterial y alteraciones en la función miocárdica, evidenciadas por medio de ecodopplercardiografía y por examen anatomopatológico.

De esta manera, la presente revisión pretende informar al lector sobre la importancia de esta zoonosis emergente, y confirmar que las lesiones renales en perros portadores de LV llevan a un cuadro de hipertensión arterial sistémica que provoca efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular.

Historia

La LV fue descrita por primera vez en Grecia (1835), para la época se le dio el nombre *ponos* o *hapoplinaikon*. Años posteriores, en la India (1869) recibió el nombre de *kala-jwar* o *kala-azar*, que significa piel negra, en virtud del discreto aumento de la pigmentación de la piel, descrito en pacientes humanos (Marzochiet al., 1981; Magalhaes, 2009).

También en la India, Cunningham (1885), observó los parásitos que provocaban la LV en pacientes humanos infectados. William Leishman (1900), identificó un protozoario en el bazo de un soldado que murió por causas febriles. Estas anotaciones fueron publicadas por Charles Donovan (1903), cuando encontró el mismo parásito en otro paciente humano. Laveran & Mesnil (1903), describieron el protozoario con el nombre de *Piroplasma donovani*. Leonard Rogers en 1904, fue el primero en cultivarlo y observarlo en su forma flagelada. En 1907, Patton observó “leishmânias” (formas amastigotas) en monocitos y “leptomonas” (formas promastigotas) en el trato gastrointestinal de insectos las cuales transmitían la enfermedad a los seres humanos (Faust et al., 1974; Magalhaes, 2009).

Revisión de literatura

La LV, también conocida como Calazar, es una zoonosis emergente, causada por protozoarios del

orden *Kinetoplastida*, familia *Trypanosomatida* del género *Leishmania*, que infectan una amplia variedad de vertebrados, incluyendo seres humanos (Kontos & Koutinas, 1993; Baneth et al., 2008). La *Leishmania chagasi*, principal agente etiológico de la LV en América del Sur, es un protozoario del complejo *Leishmania donovani*, en el cual están incluidas las tres principales especies desencadenantes de LV: *Leishmania chagasi*, *Leishmania infantum*, *Leishmania donovani* (Badaro, 1996; Sherlock, 1996). Los protozoarios de las especies *L. chagasi* y *L. infantum* se describen con semejanzas genéticas idénticas, siendo referidos como miembros de una misma especie y denominados *Leishmania infantum* (*syn. chagasi*) (Baneth et al., 2008; Rosa, 2013).

El parásito es transmitido por la picadura de un insecto, vector del género *Phlebotomus* en los países tropicales y subtropicales del viejo continente, y del género *Lutzomyia*, especie *longipalpis* en las Américas (Alexander e Maroli, 2003). La importancia de la LV en términos médicos y veterinarios es cada vez más significativa (Dantas-Torres, 2006).

La enfermedad acomete a mamíferos, pero, se atribuye principalmente al perro como la mayor fuente de infección. Otros medios de transmisión como la transfusión de sangre indica no tener importancia epidemiológica. En cuanto a los factores relacionados con la importancia del perro en la transmisión de la enfermedad, se destacan su distribución en el mundo y su papel en los grupos sociales, lo que genera contacto con el ser humano (Pocai et al., 1998; Costa et al., 1999; Prata et al., 2005). Entretanto, hace varios años en el Brasil, se asumió la eutanasia en perros portadores de LV en áreas endémicas; a la fecha, la enfermedad continúa en crecimiento y emergente, pero se ha definido que la eutanasia en los reservorios no es la solución a este problema; por esta razón, los países europeos mediterráneos no contemplan la eutanasia en perros y trabajan en las vacunas y mecanismos de control sobre los vectores de forma más eficiente.

El período de incubación de la LV es variable, y el inicio de la enfermedad acostumbra ser

insidioso y difícil de determinar. Se ha descrito que la evidencia de los signos clínicos posterior al período de incubación varía de 1 a 22 meses en el perro y de 2 a 6 meses en el humano. Entretanto, los signos clínicos de la LV canina, varían en respuesta del sistema inmune del hospedero ante la presencia del parásito (Pocai et al., 1998; Paltrinieri et al., 2010; Martínez, 2013).

La manifestación de los signos clínicos iniciales se presenta de forma inesperada e inespecífica, se considera una enfermedad multisistémica, lo que con frecuencia dificulta su diagnóstico. Entretanto, los animales infectados presentan signos de pérdida de peso progresivo, atrofia muscular, lesiones cutáneas, poliuria, digestivas, locomotoras y neurológicas. También suele relacionarse con la presencia de lesiones renales, oftálmicas, así como anemia, linfadenomegalia y hepatoesplenomegalia (Feitosa et al., 2000; Baneth et al., 2008; Melo et al., 2009; Baneth & Solano – Gallego, 2012). Dentro de las condiciones clínicas de los perros con LV se ha descrito epistaxis, lisis de hemacias y, más frecuentemente, disminución de la eritropoyesis en decorrenza de hipoplasia o aplasia medular, y por la instauración de la insuficiencia renal crónica y la consecuente disminución en la producción de eritropoyetina (Chapam & Hanson 1984; Macdougall, 2001; Jüttner et al., 2001; Feitosa, 2006). El conocimiento de esta fisiopatología de la LV es fundamental para su diagnóstico.

Emaciación, diarrea y vómito, generalmente indican involucramiento visceral. La presencia de linfadenomegalia y hepatoesplenomegalia, en parte, puede ser atribuida a la reacción inflamatoria por causa de la LV y la proliferación de linfocitos B, plasmocitos, histiocitos y macrófagos (Acha & Szyfres, 1986; Pocai et al., 1998; Feitosa, 2006). Las lesiones en el hígado se atribuyen a la presencia de las leishmanías y multiplicación de los macrófagos. Algunos animales presentan diarrea crónica y melena por úlceras de la mucosa gástrica e intestinal, también como resultado de la misma lesión hepática, por lesión parasitaria directa o como consecuencia de la insuficiencia renal (Ciamarella & Corona, 2003; Feitosa, 2006).

Relatos de neumonía intersticial, con diátesis hemorrágicas como epistaxis, petequias y sufusiones se evidencian en los perros infectados con LV. La epistaxis también ocurre por úlceras y vasculitis en la cavidad nasal (Acha & Szyfres, 1986; Pocai et al., 1998; Ciamarella & Corona, 2003; Feitosa, 2006).

El comprometimiento de la función renal es una consecuencia común de la LV, tanto en el hombre cuanto en el perro (Costa, 2003). Se creía que las lesiones en los riñones no se debían a la presencia del parásito, y eran consecuencias del depósito de inmunocomplejos circulantes que se depositaban en la membrana basal glomerular. Las glomerulopatías resultan en falencia renal que apunta a la causa principal de muerte en perros con LV, así hayan sido sometidos a tratamiento específico (Luvizotto, 2006). Entretanto, en el estudio realizado por Leite (2012) fue descrito que la presencia de formas amastigotas de LV en el tejido renal, estaba asociada a mayor prevalencia e intensidad de las lesiones glomerulares, 92% de los perros de este estudio tenían lesión renal, las lesiones más severas se correlacionaron con la presencia del parásito.

Si hay deposición de inmunocomplejos en los riñones, se desarrolla un cuadro de glomerulonefritis proliferativa asociada a nefritis intersticial, lo que puede llevar a insuficiencia renal (Koutinas et al., 1999; Noli, 1999; Feitosa, 2006).

Cerca de 50% de los seres humanos con LV presentan albuminúria, dato que muestra la frecuencia de ocurrencia de comprometimiento renal en estos pacientes. En casos más avanzados, esos individuos presentan elevación significativa de las concentraciones séricas de úrea y creatinina (Michalick & Genaro, 2007).

Alteraciones histopatológicas observadas en los riñones de seres humanos y perros con LV son semejantes. Entretanto, su patogénesis no es totalmente elucidada. Existen evidencias crecientes de que la respuesta inmune celular está envuelta en la patogénesis de la glomerulonefritis. Los estudios han demostrado la presencia particularmente de células T CD4+ y, en menor intensidad, de células

T CD8+. También ha sido relatada la presencia de antígenos de *Leishmania* sp. en los glomérulos y en el intersticio renal de perros naturalmente infectados (Costa et al., 2000; Costa et al., 2003; Soares, 2003).

Dentro de las alteraciones histopatológicas se identificaron cuadros de glomerulonefritis, alteraciones intersticiales y tubulares. Se destaca la glomerulosclerosis segmental focal o total, glomerulonefritis mesangioproliferativa consecuente al depósito de inmunocomplejos, complemento y fibrinógeno en la matriz mesangial y la glomerulonefritis membranoproliferativa (Costa et al., 2003; Soares, 2003).

Existen relatos aislados de comprometimiento cardíaco pero, ninguno describe la fisiopatología de la LV en perros sobre el sistema cardiovascular. Blavier et al. (2001) describieron un caso de pericarditis difusa donde fueron identificadas formas amastigotas del parásito en efusión pericárdica; dos descripciones de la presencia de granulomas ventriculares por consecuencia del parasitismo, y dos casos de tromboembolismo en perros con enfermedad glomerular, uno de estos con insuficiencia renal. Pocos estudios describen el comprometimiento cardíaco en seres humanos y en perros con LV (Torrent et al., 2005; Zabala et al., 2005; Ferrari et al., 2006; Puerto-Alonso et al., 2006; López-Peña et al., 2009; Silva et al., 2009).

En estudio histopatológico reciente del miocardio de perros con LV, fueron descritas alteraciones histopatológicas como la presencia de infiltrado inflamatorio de tipo linfoplasmocitario, necrosis de cardiomiocitos y aumento del colágeno intersticial. A pesar de ser comunes, las alteraciones histopatológicas observadas se presentaron predominantemente en intensidad discreta a moderada, y fueron insuficientes para producir signos clínicos que generaran comprometimiento de la función cardíaca (Rosa et al., 2013)

Hay autores que describen el comprometimiento de la función glomerular, hipertensión arterial sistémica e hipertrofia concéntrica en perros con LV (Cortadellas et al., 2006; Cortadellas et al., 2008).

El estudio en perros con LV realizado por Martínez (2013), fue descrito que todos los grupos evaluados presentaron algún grado de lesión en la histopatología del miocardio; se evaluó un grupo de perros con LV e hipertensión arterial por enfermedad renal de tipo glomerular, y el grupo hipertenso presentó una fuerte alteración del parámetro inflamación del miocardio ventricular. Además, se encontró que las lesiones histopatológicas fueron insuficientes para alterar la función cardíaca, los hallazgos electrocardiográficos no presentaban alteraciones en la frecuencia cardíaca y ritmo, con predominio de la arritmia sinusal respiratoria, que es considerada normal en perros; fue reportado remodelamiento cardíaco evidenciado más fuertemente en el ventrículo izquierdo caracterizado como hipertrofia concéntrica, resultados obtenidos a través de evaluación doppler ecocardiográfica, y la propia evaluación histopatológica del miocardio. Por otro lado, los perros del grupo hipertenso con enfermedad glomerular e hipertrofia concéntrica presentaron aumento de los biomarcadores CKMB y Troponina I, junto con el aumento de las concentraciones sanguíneas de renina y aldosterona.

La hipertensión arterial sistémica es considerada un importante factor de morbilidad y mortalidad cardiovascular, se afirma que su presencia contribuye significativamente en la mortalidad de los pacientes renales crónicos. Los mecanismos envueltos en la fisiopatogenia de la hipertensión arterial se relacionan directamente con la activación del sistema renina angiotensina aldosterona y del sistema nervioso simpático (Finco, 1995; Polzin; Osborne, 1995; London, 2003; Brown et al., 2007; Grauer, 2009; Martínez, 2013). A su vez, la propia aldosterona tiene participación en el proceso inflamatorio, genera fibrosis tisular y esclerosis en los riñones, además de retener sodio y, consecuentemente, agua en el túbulo contorneado distal, perpetuando así los cuadros hipertensivos (Nistala et al., 2008; Martínez, 2013).

La presente revisión pretende conceptualizar la importancia de la LV como enfermedad emergen-

te, y el comprometimiento de la función renal caracterizado por lesiones predominantemente glomerulares en perros portadores, y que los efectos cardiovasculares más importantes de sobrecarga de presión impuesta por la hiperfiltración glomerular, activación del sistema renina angiotensina aldosterona, instauración de la hipertensión arterial, remodelamiento cardíaco y consecuente hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

Agradecimientos

A través de este artículo se hace un especial reconocimiento a la Clínica Protectora de Animales y su equipo de trabajo. Especialistas al servicio de los Animales [[http:// www.clinicaprotectora-deanimales.co](http://www.clinicaprotectora-deanimales.co)].

Referencias bibliográficas

Acha, P. N., & Szyfres, B. (1986). Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. [2 ed. Washington]. *OPS/WHO Publication científica*, 503, 615-634.

Alexander, B., & Maroli, M. (2003). Control of phlebotomine sandflies. *Medical and Veterinary Entomology*, 17, 1-18.

Badaro, R., Benson, D., & Eulalio, M.C. et al. (1996). rK39: A cloned antigen of *Leishmaniachagasis* that predicts active visceral leishmaniasis. *The Journal of Infectious Diseases*, 173(3), 758-761 [citado en Baneth & Solano – Gallego, 2012].

Baneth, G., Koutrinas, A. F., & Solano-Gallego, L. et al. (2008). Canine leishmaniosis: New concepts and insights on an expanding zoonosis: [Part one]. *Trends in Parasitology*, 24(7), 324-330.

Brown, S., Atkins, C., & Bagley, R. et al. (2007). Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med.*, 21, 542-558.

Chapman, J. R., & Hanson, W. L. (1984). Lei-

shmaniasis. *Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat*. Philadelphia: Saunders, cap 51, 764-770.

Ciaramella, P., & Corona, M. (2003). Canine Leishmaniasis: clinical and diagnostic aspects. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*, 25(5), 358-368.

Cortadellas, O., Palacio, M. J. F., Bayón, A., Albert, A., & Talavera, J. (2006). Systemic hypertension in dogs with Leishmaniasis: Prevalance and clinical consequences. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(4), 941-947.

Cortadellas, O., Palacio, M. J. F., Talavera, J. & Bayón, A. (2008). Glomerular filtration rate in dogs with leishmaniasis and chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 22, 293-300.

Costa, C. H. N., Pereira, H. F., Pereira, F. C. A., & Tavares, J. P. (1999). Is the household dog a risk factor for American visceral leishmaniasis in Brazil? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93, 464.

Costa, F. A. L., Guerra, J. L., & Silva, S. M. M. S. et al. (2000). CD4+ cells participate in the nephropathy of canine Visceral Leishmaniasis. *Brazilian journal of medical and biological research*, 33, 1455-1458.

Costa, F. A. L., Goto, H., Saldanha, L. C. B., Silva, S. M. M. S., Sinhorini, I. L., Silva, T. C., & Guerra, J. L. (2003). Histopathologic patterns of nephropathy in naturally acquired canine Visceral Leishmaniasis. *Veterinary Pathology*, 40, 677-684.

Dantas-Torres, F. (2009). Canine Leishmaniosis in South America. *Parasites & vectors*. 26(2), supl.1. Recuperado el 18 de enero de 2013 <http://www.parasitesandvectors.com/content/2/S1/S1>

Faust, E. C., Russel, P. F., & Jung, R. C. et al. (1974). Parasitología clínica. México: Salvat. 888 p.

Feitosa, M. M., Ikeda, F. A., Luvizotto, M. C. R., & Perri, S. H. V. (2000). Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município

- de Araçatuba – São Paulo (Brasil). *Clínica veterinária*, 5(28), 36-44.
- Feitosa, M. M. (2006). Avaliação clínica de animais naturalmente infectados. *Fórum sobre leishmaniose visceral canina*, 1, 9-13.
- Ferrari, H. F., Ribeiro, D. & Luvizotto, M. C. R. (2006). Miocardite associada à leishmanias em cão - relato de caso. *Fórum sobre leishmaniose visceral canina*, 1, 48.
- Finco, D. R. (1995). Evaluation of renal functions. *Canine and feline nephrology and urology*, 7, 216-229.
- Grauer, G. F. (April 2009). Diagnosis, management of hypertension, proteinuria in dogs with chronic renal disease. *DVM Newsmagazine*, [Cleveland, Ohio-USA]. Recuperado el 1º de Julio de 2009 de <http://veterinarynews.dvm360.com/dvm/Medicine/Diagnosismanagement-of-hypertension-proteinuria/ArticleStandard/Article/detail/591639?contextCategoryId=45705>
- Instituto Nacional de Salud. Recuperado el 17 de enero de 2013 de <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Paginas/leishmaniasis-visceral.aspx>
- Jüttner, C., Rodríguez Sánchez, M., & Rollán Landeras, E. et al. (2001). Evaluation of the potential causes of epistaxis in dogs with natural Visceral Leishmaniasis. *Veterinary record*, 149, 176- 179.
- Kontos, V. J., & Koutinas, A. F. (1993). Old world canine leishmaniasis. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*, 15(7), 949-959.
- Koutinas, A. F., Polizopoulou, Z. S., & Saridomichelakis, M. N. et al. (1999). Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35(5), 376-383.
- Leite, J. (2012). *Estudo da patogênese da lesão renal e cardiovascular de cães com leishmaniose visceral*. [Disertación de maestría] Medicina Veterinaria – Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias, Universidad Estadual Paulista, Jaboticabal.
- London, G. M. (2003). Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *The clinical epidemiology of cardiovascular diseases in chronic kidney disease: seminars in dialysis*. 16(2), 85-94.
- López-Peña, M., Alemañ, A., Muñoz, F., Fondevila, D., Suárez, M. L., Goicoa, A., & Nieto, J. M. (2009). Visceral Leishmaniasis with cardiac involvement in a dog: A case report. *Acta veterinaria scandinavica*, 51.
- Luvizotto, M. C. R. (2006). Alterações patológicas em animais naturalmente infectados. *Fórum sobre leishmaniose visceral canina*, 1, 15-22.
- Macdougall, R. C. (2001). Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renalfailure. *KidneyInternational*, 59, suppl. 78, S67-S72.
- Magalhaes, P. B. (2009). Ocorrência de leishmaniose visceral humana num ecossistema de Manguezal – primeiro relato de surto e fatores de risco. [Dissertação de mestrado]. Curso de pós-graduação em biotecnologia em saúde e medicina investigativa, Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz.
- Martínez, P.P. (2013). Cardiomiopatia hipertensiva em cães com leishmaniose visceral. [Tesis de doctorado] Medicina Veterinaria – Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias, Universidad Estadual Paulista, Jaboticabal.
- Marzochi, M. C. A., Coutinho, S. G., & Souza, W. J. (1981). Leishmaniose visceral (Calazar). *Jornal Brasileiro de Medicina*, 41(5), 61-84.
- Melo, G. D., Marcondes, M., Vasconcelos, R. O., & Machado, G. F. (2009). Leukocyteentry into the CNS of Leishmaniachagasi naturally infected dogs. *Veterinary parasitology*, 162, 248-256.
- Michalick, M. S. M., & Genaro, O. (2007). Leishmaniose visceral americana. *Parasitologia humana*. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 67-83.
- Nistala, R., Connell, W. A., & Sowers, R. J. (2008). Antioxidant & redox signaling. *National Institutes of Health*, 12(12), 2047-2089.

- Noli, C. (1999). Leishmaniosis canina. *Waltham Focus*, 9(2), 16-24.
- Paltrinieri, S., Solano-Gallego, L., & Fondati, A., et al. (2010). Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236, 1184–1191. Patton, 1907.
- Pinzón, R. H., Orta, L. C., Pérez, Y., & Carlos, et al. (2012). Leishmaniasis visceral y cutánea en zona urbana de Cartagena, Colombia: reporte de un caso. *Revista de ciencias biomédicas*, 3(1), 149-154.
- Pocai, E. A., Frozza, L. Headley, S. A., & Graça, D. L. (1998). Leishmaniose visceral (Calazar): cinco casos em cães de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Ciência rural*, 28(3), 501-505.
- Polzin, D. J., & Osborne, C. A. (1995). Conservative medical management of chronic renal failure. *Canine and feline nephrology and urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, cap. 16, 508-597.
- Prata, A., Silva, L. A., Calazar, I. N., & Coura, J. R. (2005). *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: GuanabaraKooogan, 713-732.
- Puerto-Alonso, J. L., Molina-Ruano, F. J., Gómez-Soto, F., & Gómez-Rodríguez, F. (2006). Leishmaniasis visceral con afectación cardiaca en un paciente inmunocompetente. *Medicina clínica*, 127(13), 519.
- Reichmann, A. M. (2006). Leishmaniose visceral canina – uma zoonose emergente. Fórum sobre leishmaniose visceral canina, 1, 7-8.
- Rosa, F. A., Leite, J. H. A. C., & Braga, E. T. (2013). Cardiac lesions in thirty dogs naturally infected with “Leishmaniainfantumchagasi”. *Journal of veterinary pathology, Short Communication*. 00, 1-4.
- Sherlock, I. A. (1996). Ecological interactions of Visceral Leishmaniasis in the State of Bahia, Brazil. *Memórias do instituto Oswaldo Cruz*, 91(6), 671-683.
- Silva, B. C., Rachid, M. A., Vieira, F. G., Figueiredo, M. M., Valle, G. R., Tafuri, W. L., Toledo Júnior, J. C., & Ribeiro, V. M. (2009). Chronic pericarditis in a naturally Leishmania (Leishmania) chagasicinfected dog. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 2(2), 107-109.
- Soares, M. J. V. (2003). Leishmaniose visceral canina: aspectos clínico-laboratoriais, histopatologia renal e testes específicos para diagnóstico, 68 f. [Dissertação Maestrado] – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.
- Torrent, E., Leiva, M., Segalés, J., Franch, J., Peña, T., Cabrera, B., & Pastor, J. (2005). Myocarditis and generalisedvasculitis associated with leishmaniosis in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 46(11), 549-552.
- Vélez, I., Hendrick, E., & Robledo S. (2001). Leishmaniosis cutánea en Colombia y género. *Cad.SaludPública*, 1(17), 171-180.
- World Health Organization. (2005). Citado en Zabala, E. E., Ramírez, O. J., Bermúdez, V. Leishmaniasis visceral en un canino. *Revista de la Facultad de Ciencias Veterinarias*, 46(2), 43-49. Recuperado el 17 enero de 2013 de http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en