



# Tratamiento

**MARTA MATEO BARRIENTOS, CARMEN ESPINOSA GÓNGORA,  
CARMEN MIRANDA TORRES, GUADALUPE MIRÓ CORRALES**

*Departamento de Sanidad Animal.  
Facultad de Veterinaria. UCM.*

**H**asta el momento no existen principios activos totalmente eficaces frente a la leishmaniosis canina (Lc), por lo general, en la mayoría de los perros tras el tratamiento mejora el cuadro clínico pero no se produce la “curación parasitológica” y en muchos casos pueden aparecer recaídas. Aunque los protocolos de tratamiento y el seguimiento clínico se han modificado considerablemente en los últimos años, las drogas utilizadas son básicamente las mismas. La tendencia actual en la terapéutica de la leishmaniosis es la combinación de fármacos con actividad leishmanicida. Aunque, se están realizando estudios para comprobar la eficacia de nuevas moléculas.

Gracias a una mejor calidad de la asistencia veterinaria, las expectativas de control e incluso a veces “la curación” de los animales enfermos son cada vez mayores.

La terapia de una enfermedad producida por un parásito intracelular que induce inmunosupresión como *Leishmania* es, al día de hoy día insuficiente, y no evita que los animales tratados antes o después recidiven.

Los principios activos que se han barajado con eficacia leishmanicida o leishmanioestática hasta el momento ocupan una larga lista (antimoniales pentavalentes, alopurinol, anfotericina B, pentamidina, aminosidina, ketoconazol, metronidazol, péptidos antimicrobianos, fármacos inmunomoduladores, alquilfosfolípidos y otros tratamientos), pero de todas las drogas disponibles, los leishmanicidas más utilizados son los antimoniales pentavalentes seguidos de la anfotericina B; siendo el leishmanioestático por excelencia (por su inocuidad y eficacia) más utilizado, el alopurinol. (Tabla I)

### ANTIMONIALES PENTAVALENTES

Las sales de antimonio son utilizadas desde hace muchos años en el tratamiento de la Lc y continúan siendo los fármacos de primera elección. Inicialmente se utilizaba la forma trivalente pero debido a su elevada toxicidad se pasaron a utilizar los antimoniales pentavalentes (Figura 1).

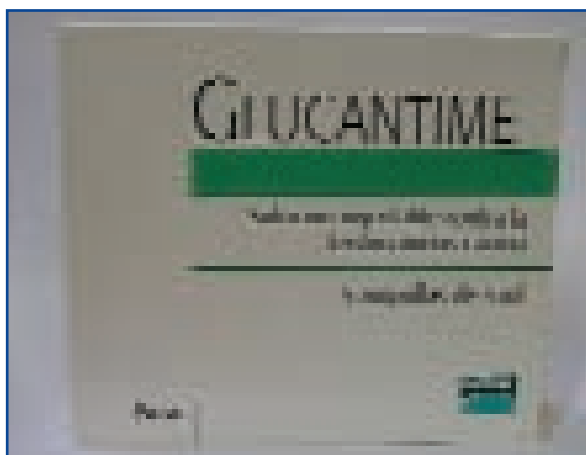
Su mecanismo de acción frente a *Leishmania* no se conoce completamente. Se piensa que actúan sobre el metabolismo energético inhibiendo las enzimas fosfofructoquinasa y piruvato dehidrogenasa, bloqueando la formación de ATP y GTP<sup>2</sup>. Esta menor cantidad de nucleótidos trifosfato

favorece la disminución de la síntesis de macromoléculas, lo cual contribuye a la baja viabilidad de los microorganismos expuestos.

Los protocolos de administración de los antimoniales recomendados (dosis, vía de administración y duración del tratamiento) varían considerablemente de unos autores a otros<sup>1</sup>, y ello es debido al desconocimiento existente hasta hace unos años del comportamiento farmacocinético y metabólico del antimonio en el perro.

Se han realizado estudios en los que se ha comprobado que el Sb se elimina rápidamente por vía renal<sup>3</sup>, y que los niveles plasmáticos a las 12 horas están muy por debajo de los que posiblemente son concentraciones inhibitorias para el crecimiento del parási-

Figura 1. Solución inyectable a base de antimonio de n-metilglucamina



**Tabla I. Relación de principios activos y su posología utilizados en el tratamiento de la leishmaniosis canina**

Principio activo	Nombre comercial	Dosis recomendada	Posología	Vía de administración
Antimoniales pentavalentes	Glucantime®	75-100 mg/kg/día	4-6 semanas	SC
Alopurinol	Zyloric®	20 mg/kg/día	1-12 meses	VO
Anfotericina B	Fungizona®	0,5-0,8 mg/kg	2 inyecciones total semana hasta dosis 10 mg/kg	IV
Pentamidina		4 mg/kg	3 inyecciones durante 5 a 7 semanas ó 20 inyecciones en días alternos	IM
Paramomicina		10-20 mg/kg	30 días	IM
Ketoconazol		7-25 mg/kg/día	2 ó 3 meses	VO
Marbofloxacino	Marbocyl®	2 mg/kg/día	4 semanas	VO
Miltefosina	Milteforan®	2 mg/kg/día	4 semanas	VO
Metronidazol-Espiramicina	Stomorgyl®	25 mg/kg/día	4 semanas	VO

to, por lo que se recomienda una segunda dosis diaria para mantener una concentración inhibitoria de Sb5+ durante la mayor parte del día<sup>3,4</sup>.

En cuanto a las vías de administración, se han realizado estudios en los que se demuestra una buena biodisponibilidad y una mayor permanencia del antimonial en el organismo mediante las vías intramuscular y subcutánea que mediante la intravenosa<sup>3</sup>, recomendándose la utilización de la vía subcutánea por producir menos irritación en el punto de inoculación.

Aunque no existe un consenso

general, la mayoría de los autores recomiendan el uso de dosis subcutáneas de antimoniales de 75-100 mg/kg/día repartiendo la dosis total diaria en dos veces durante un total de 4 a 6 semanas.

La toxicidad de los antimoniales se debe a que provocan la unión de grupos sulfhidrilo (-SH) y alteran la estructura terciaria de las proteínas, así como los lugares de acción de numerosas enzimas, por lo que pueden dar lugar a la aparición de signos de estibointolerancia (que se manifiestan tras las primeras administraciones y remiten al suspender la

terapia) o estibotoxicidad (que aparece al final del tratamiento). Estos signos pueden manifestarse con la aparición de fiebre, tos persistente, apatía, inapetencia, trastornos del sistema musculoesquelético (artralgias y mialgias), trastornos gastrointestinales (diarreas, vómitos, náuseas, dolor abdominal, y anorexia) sintomatología que se corresponde con un cuadro leve de pancreatitis, y alteraciones en la función hepática y renal. Durante la administración del tratamiento con antimoniales pueden aparecer efectos adversos en el punto de inoculación, como formación de abscesos o tumefacción local y fibrosis o hemorragias diseminadas<sup>5</sup> por lo que se recomienda la rotación del lugar de las aplicaciones de las inyecciones o incluso en perros grandes repartir la dosis subcutánea en varios puntos. Al comienzo del tratamiento puede aparecer un empeoramiento del estado general del perro y aumento del título de anticuerpos, debido a la liberación masiva de antígeno originado por la muerte de amastigotes, que obliga en algunas ocasiones a cesar el tratamiento por unos días hasta que se reinicia, a veces con dosis más bajas hasta la total recuperación del paciente.

Desde hace años, el éxito de los tratamientos con antimoniales estriba en su combinación con alopurinol ya que se ha demostrado que la asociación de los dos principios activos es sinérgica, observándose una mayor eficacia, que permite administrar dosis inferiores y durante menos tiempo, lo que favorece la tasa de cura-

ciones y que las recaídas se presenten más tarde y mas espaciadas<sup>6</sup>.

### PIRAZOLOPIRIMIDINAS: ALOPURINOL

El alopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina, que frena el crecimiento de *Leishmania* por inhibición de las enzimas que llevan a cabo la interconversión de las purinas (lo que se traduce en una disminución en la capacidad de sintetizar ATP) por alteración del metabolismo de las pirimidinas y por mecanismos que incrementan el catabolismo del ARN (con la consiguiente restricción en la síntesis proteica).

La dosis habitual utilizada es de 10-20 mg/kg/día por vía oral, repartida en dos o tres tomas (Figura 2). El tratamiento debe prolongarse entre seis y dieciocho meses, aunque algunos clínicos lo recomiendan utilizar de por vida. Son necesarios estudios de seguimiento de perros tratados con este principio activo para evaluar el momento en el que se puede o debe retirar del tratamiento.

Las pirazolopirimidinas son poco tóxicas y bien toleradas. Los efectos adversos descritos son náuseas, vómitos, diarrea y elevación de las enzimas hepáticas AST, ALT y fosfatasa alcalina, así como la producción de cristales y/o urolitos de xantina por lo que es aconsejable administrar una dieta a base de proteínas específicas (caseína)<sup>7</sup>.

La información relativa a su eficacia cuando se administra como único tratamiento es controvertida, sobre todo por-

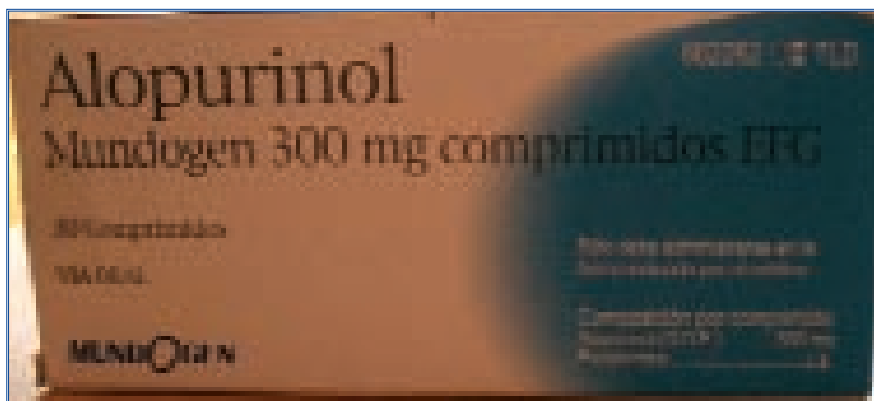


Figura 2. Producto genérico de Alopurinol

que al no ejercer un efecto leishmanicida, no existe nunca un aclaración del parásito siendo posible su detección a lo largo de todo el tiempo<sup>8</sup> lo que puede suponer un riesgo epidemiológico más elevado.

#### **ANTIBIÓTICOS POLIÉNICOS: ANFOTERICINA B**

Es un antibiótico derivado de los polienos cuyo mecanismo de acción se basa en provocar la permeabilización de la membrana plasmática del parásito por interacción con el ergosterol presente en la misma, formando poros acuosos que favorecen la pérdida de constituyentes celulares y originan la muerte de los parásitos por lisis osmótica.

Su administración se realiza en infusión endovenosa lenta (diluida en una solución salina fisiológica o de dextrosa al 5%). La dosificación varía de 0,1 a 1 mg/kg y suele adminis-

trarse de forma gradual en dosis crecientes. La administración puede ser diaria a dosis bajas o en días alternos a dosis más altas. También se puede administrar de forma subcutánea (0,5-0,8 mg/kg/día). La dosis total recomendada para que el tratamiento sea efectivo es de 15 mg/kg<sup>9</sup>.

Su uso es limitado en perros, por la dificultad de su administración y por las numerosas reacciones adversas: anorexia, náuseas, vómitos, hipokalemia, flebitis localizada, anemia, elevación de los niveles séricos de la urea y la creatinina<sup>10</sup>, estomatitis, ictericia y parada cardíaca. También se han descrito otros síntomas como fiebre y temblores.

Su toxicidad, especialmente sobre el riñón, hace imprescindible una estrecha monitorización de la función renal a lo largo de todo el tratamiento. Se puede reducir la toxicidad realizando un pre-tratamiento con una infusión sali-

na<sup>11</sup> y mezclando el fármaco en soluciones lipídicas para la administración parenteral. Actualmente, se están utilizando las formas liposomadas de anfotericina, que permiten administrar más dosis (3mg/kg) con menos frecuencia. Sin embargo, aunque la eficacia inicial es buena y se consiguen mejorías clínicas e incluso remisión de los signos clínicos, no se evitan las recaídas<sup>11</sup>. Otra forma de aplicación de este principio activo es previo calentamiento (70°C durante 20 minutos)<sup>12</sup>, lo que disminuye también en gran medida su toxicidad.

#### DIAMIDINAS: PENTAMIDINA

Es una diamidina aromática que se utiliza en el tratamiento de la tripanosomosis y se ha considerado durante muchos años el tratamiento de segunda elección en la leishmaniosis humana.

El mecanismo de acción de la pentamidina parece estar relacionado con una alteración en el metabolismo de las proteínas y ácidos nucleicos: interacción con el ARN y desorganización del ADN, con el que las diamidinas forman complejos; además inhiben la síntesis de fosfolípidos.

La dosis de pentamidina más empleada es de 4 mg/kg por vía intramuscular profunda, sin sobrepasar nunca los 0,03 g/kg. La pauta de administración recomendada es de tres inyecciones a la semana durante cinco a siete semanas ó 20 inyecciones en días alternos.

Los efectos adversos descritos tras

su aplicación en el perro son: vómitos, hipotensión, taquicardia e irritación muscular en el lugar de la inyección. La mayoría de los perros tratados mejoran clínicamente pero son frecuentes las recaídas después del tratamiento<sup>13</sup>.

#### ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS: PARAMOMICINA

El mecanismo de acción de este aminoglucósido frente a *Leishmania* se desconoce, aunque se considera que puede actuar sobre el ribosoma parasitario bloqueando la síntesis proteica.

Se administra por vía intramuscular a la dosis de 10-20 mg/kg observándose una mejoría clínica y una disminución de la tasa de anticuerpos; con dosis más elevadas (40 mg/kg/día) se ha observado una mejoría clínica e incluso una curación parasitológica durante más tiempo aunque se producen efectos adversos más graves.

Por otro lado, se ha comprobado que cuando la paramomicina se combina con antimoniales pentavalentes, permite acortar la duración del tratamiento, ya que ralentiza el ritmo de eliminación del Sb5+, y por lo tanto mantiene concentraciones séricas durante un mayor periodo de tiempo (siendo la vida media de ocho horas), además, se han obtenido mejores resultados, tanto clínicos como parasitológicos, que en la utilización individual de las dos terapias<sup>14</sup>.

## DERIVADOS DEL IMIDAZOL

Los imidazoles son compuestos antifúngicos (algunos de ellos con actividad frente a ciertas bacterias y protozoos). Tienen más afinidad por los esteroides de los hongos y las leishmanias que por las células de los mamíferos, y actúan inhibiendo su síntesis<sup>15</sup>. Además, favorecen la activación de la fosforilasa, la cual intensifica la glucogenólisis, que conduce a una deplección de las reservas glucogénicas, y por tanto a la muerte del protozoo. Su acción se extiende al metabolismo proteico, mediante la formación de complejos con el ADN e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos<sup>16</sup>.

Los principios activos utilizados son: el ketoconazol y el metronidazol.

### Ketoconazol

No existen en la bibliografía sobre el tratamiento de Lc de muchos estudios con este principio activo. Algunos autores emplean el ketoconazol a razón de 7 mg/kg/día, por vía oral, durante dos o tres meses, mientras que otros prefieren administrar dosis más elevadas, 25 mg/kg/día v.o. durante tres meses<sup>17</sup>. Sin embargo, casi todos los autores coinciden en su elevada nefrotoxicidad por lo que está contraindicado su uso en perros con azotemia<sup>17</sup>.

Por otro lado, en trabajos experimentales se ha observado que el ketoconazol potencia la eficacia de los antimoniales cuando se asocian<sup>18</sup>.

### Metronidazol

El metronidazol es un derivado del grupo de los nitroimidazoles que presenta propiedades antiprotozoarias, antibacterianas y antiinflamatorias.

El metronidazol puede producir efectos secundarios como anorexia, vómitos, diarreas, letargia, hepatotoxicidad, hematuria, neutropenia y alteraciones neurológicas (ataxia, trastornos vestibulares, nistagmos, etc.), aunque estos efectos no son muy frecuentes si se aplica la dosis adecuada; la dosis total de metronidazol nunca debe exceder los 65 mg/kg/día. Además, no se debe administrar a hembras gestantes ya que se sospecha que es teratogénico.

Últimamente se han realizado estudios en los que se está utilizando el metronidazol asociado a otros principios activos (espiramicina, enrofloxacin, marbofloxacina y alopurinol) frente a la leishmaniosis canina, observándose una mejoría clínica en los perros tratados aunque no una curación parasitológica<sup>1,19,20,21</sup>.

### PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

Los péptidos antimicrobianos actúan permeabilizando la membrana plasmática, cambiando la composición de los fosfolípidos, y por lo tanto produciendo efectos pleotróficos en el transporte y sistemas enzimáticos. Hay varios estudios *in vitro* que demuestran la eficacia frente a la infección por *Leishmania* de distintos péptidos: dermaseptin, cecropins,

melittin, polipéptido de la piel YY, y gomesin.

Alberola et al., (2004) estudiaron la eficacia del péptido Oct-CA(1-7)M(2-9) en ocho perros con leishmaniosis canina, tratados con tres dosis de 5 mg administrado por perfusión endovenosa lenta. Observaron que además de la seguridad, seis meses después del tratamiento todos los perros presentaban una mejoría clínica junto con valores de proteínas normalizados y disminución en el título de anticuerpos y en la carga parasitaria.

## FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

Las alteraciones inmunológicas graves que se producen durante la enfermedad hacen plantearse la aplicación de fármacos que potencien la inmunidad celular (inmunoestimulantes), considerada la inmunidad protectora, o depriman la inmunidad humoral (inmunosupresores), que no interviene en los mecanismos de defensa del hospedador. Estos fármacos suelen administrarse, casi siempre, asociados a tratamientos específicos.

## FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Los más utilizados son los corticosteroides, principalmente la prednisona y la prednisolona.

Como deprimen la inmunidad humoral, la producción de anticuerpos disminuye y la formación de inmunocomplejos se reduce. Sin embargo, también deprimen la inmu-

nidad celular, disminuyendo la capacidad de los linfocitos T para producir IL2, interfiriendo en el reconocimiento de los antígenos por parte del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II por parte de los linfocitos T, y bloqueando la producción de linfoquinas y de los factores quimiotácticos de los monocitos. Además, se necesitan dosis altas para deprimir la inmunidad humoral. Por todo ello, se debería evitar el uso de glucocorticoides en los animales con leishmaniosis, ya que pueden provocar un aumento de la replicación del parásito<sup>23</sup>. Sólo es recomendable casi exclusivamente cuando aparecen de forma concomitante procesos graves debidos a la aparición de lesiones por depósitos de inmunocomplejos. Así, Cairó y Font, (1991) emplearon la corticoterapia en casos de insuficiencia renal asociada a la enfermedad, obteniendo buenos resultados clínicos en perros tratados con Glucantime. Y también, según otros autores estarían indicados en el tratamiento de la epistaxis producida en algunos perros con leishmaniosis<sup>25</sup> y en lesiones oculares graves.

## FÁRMACOS INMUNOESTIMULANTES

La utilización de estos fármacos en el tratamiento de la Lc tiene como objetivo fundamental la estimulación de la inmunidad celular y la activación de los macrófagos.

Los inmunoestimulantes estudiados han sido el levamisol, las citoquinas y la domperidona.



## Levamisol

En la Lc, el levamisol no se utiliza de forma habitual y cuando se emplea va siempre asociado a un tratamiento específico convencional. No existen en la bibliografía suficientes ensayos clínicos que demuestren la eficacia de este principio activo en el tratamiento de la Lc. Hay discrepancias en cuanto a los resultados obtenidos; mientras unos autores dicen que son pobres o inexistentes<sup>26</sup>, otros creen obtener unos buenos resultados cuando asocian el levamisol con el alopurinol<sup>27</sup>.

## Citoquinas

La producción de linfoquinas como interleuquina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por parte de las células T está disminuida durante la infección por *Leishmania*. La incorporación al mercado de citoquinas recombinantes, ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas.

El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), produce la activación de los macrófagos con inducción en la síntesis de IL-1 y TNF-, aumenta la expresión de los genes que regulan el CMH de clase II, induce la respuesta inmune protectora mediada por células Th1 CD4+ y, de modo particular en la leishmaniosis, potencia el depósito de los antimoniales dentro de los macrófagos.

En perros no existe suficiente información acerca del tratamiento con citoquinas, sin embargo, sí se ha observado que los perros que desarrollan una respuesta celular de tipo

Th1 permanecen asintomáticos, por lo que algunos autores consideran que la inducción de IFN-, mediante el tratamiento con citoquinas, puede ser una alternativa terapéutica con bastantes posibilidades de éxito<sup>28</sup>.

También se han realizado ensayos clínicos con interferón omega felino a una dosis de 0,1 ml/kg/cada 48 horas vía subcutánea durante cinco días consecutivos asociado a Glucantime, en perros con infección natural por *L. infantum*, observándose buenos resultados tanto clínicos como en el porcentaje de proteínas totales<sup>29</sup>.

## Domperidona

La domperidona es un antiemético con actividad anti-D2, antagonista de la dopamina. Actualmente, se está utilizando como antagonista de los efectos gastrointestinales producidos por otros fármacos, como por ejemplo, la miltefosina<sup>30</sup>.

Pero además, la domperidona incrementa los niveles séricos de la prolactina. La prolactina tiene la capacidad de estimular la respuesta celular mediada por linfocitos Th1, que es la que se encuentra afectada en los perros que padecen leishmaniosis. Por la tanto provocar una hiperprolactinemia puede ser eficaz en la terapia de perros con Lc<sup>31</sup>. Las dosis que se barajan son de 1 mg/kg día por vía oral durante 30 días consecutivos, en asociación con el resto de la terapia, sobre todo en pacientes con cuadros digestivos.

## ALQUILFOSFOLÍPIDOS

Los alquiliso-fosfolípidos (ALPs) son análogos sintéticos de la lisofosocolina. La edelfosina, la ilmofosina y el SRI 62-834 son alquilglicerofosfocolinas y la miltefosina es una alquilfosfocolina. Ésta última fue caracterizada como nuevo agente frente al cáncer y es utilizada en el tratamiento tópico de las metástasis cutáneas en pacientes con cáncer de mama<sup>32</sup>.

Los cuatro alquilfosfolípidos presentan actividad leishmanicida y son eficaces *in vitro* pero la miltefosina es la que ha presentado mayor eficacia *in vivo*<sup>33</sup>. En numerosos estudios, la miltefosina ha demostrado tener efecto citotóxico *in vitro* e *in vivo*, tanto para los promastigotes como para los amastigotes de varias especies de *Leishmania*.

Los mecanismos de acción de la miltefosina, tanto en cuanto a su actividad antitumoral como leishmanicida, no son del todo conocidos, formulándose numerosas hipótesis, ya que se considera que tiene actividad frente a varias dianas.

La miltefosina se incorpora a la bicapa lipídica de la membrana plasmática del parásito, debido a sus características anfipáticas, permeabilizando la misma y provocando alteraciones del metabolismo de los alquilípidos<sup>34</sup>. También se han descrito alteraciones de la membrana flagelar de los promastigotes y defectos en la síntesis de fosfolípidos<sup>35</sup>. En cualquier caso, independientemente de cual sea su diana primaria, la miltefosina induce una muerte celular por apoptosis<sup>36</sup>.

Actualmente, la miltefosina está registrada para el tratamiento de la leishmaniosis visceral y cutánea en medicina humana con el nombre comercial de Impávido® (Zentaris) y se puede emplear en pacientes de dos o más años de edad.

La dosis más utilizada y más eficaz es la de 100-150 mg/día durante 28 días, vía oral. Se han obtenido mejorías clínicas y curaciones parasitológicas superiores al 95% y 91% frente a leishmaniosis visceral y cutánea, respectivamente, a los 6-8 meses post-tratamiento, incluso frente a casos resistentes a antimoniales<sup>37,38</sup>.

Los efectos adversos observados durante el tratamiento con miltefosina son, principalmente, alteraciones gastrointestinales como náuseas, anorexia, vómitos y diarreas que suelen ser moderados<sup>37,38</sup> aunque pueden llegar a ser graves, sobre todo en tratamien-

Figura 3. Solución oral a base de miltefosina



tos con dosis elevadas y ser necesaria la suspensión del tratamiento. También se ha observado aumento de la enzima hepática aspartato amino transferasa<sup>37</sup> y en alguna ocasión, alteraciones en la función renal con aumento de la urea y la creatinina<sup>38</sup>; sin embargo, los niveles volvieron a la normalidad una vez suspendido el tratamiento<sup>37</sup>. En perros no se han observado signos de toxicidad a nivel hepático y renal<sup>39</sup>.

Además, la miltefosina ha mostrado efectos teratogénicos, embriotóxicos y fetotóxicos en ratones<sup>39,40</sup>, por lo que está contraindicado su empleo en mujeres embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos durante todo el periodo de tratamiento y durante dos o tres meses después de la terapia.

Todavía son pocos los estudios realizados en perros. Hasta el momento los únicos estudios publicados sobre la eficacia de la miltefosina en perros con infección natural por *L. infantum* son los realizados por nuestro equipo de investigación<sup>41,42</sup> y los realizados por Manna et al., 2005 y Maynard et al., 2006.

Los primeros estudios realizados en el tratamiento de la Lc muestran que la miltefosina podría ser una alternativa eficaz. Así en un estudio realizado por Manna et al., 2005 con cuatro perros con infección natural que padecían insuficiencia renal, mostraron una buena eficacia de la miltefosina, mejorando la sintomatología, reduciendo la disproteinemia e incluso reduciendo la carga parasitaria cuantificada mediante la técnica de PCR en tiempo real.

Los resultados preliminares, realizados por nuestro equipo de investigación<sup>41,42</sup> demostraron una buena eficacia clínica, así como una buena tolerancia en los animales tratados, no alterándose la función renal ni hepática de los mismos, aunque puede producir en algunos casos, efectos adversos gastrointestinales de carácter moderado y pronta recuperación (Figura 3). La dosis de miltefosina de 2 mg/kg/día administrados por vía oral durante 28 días consecutivos presenta un elevado porcentaje de reducción de los signos clínicos en los perros tratados, mientras que, las concentraciones más elevadas (4 mg/kg) aunque demuestran una mayor eficacia leishmanicida pueden provocar efectos adversos de mayor duración que requieran la aplicación de tratamientos paliativos<sup>42</sup>.

Por último cabe destacar el ensayo clínico multicéntrico realizado por Miro et al., 2007 en el que se comparan la eficacia del tratamiento considerado de referencia (Glucantime® y alopurinol) con la combinación de miltefosina (Milteforán®) y alopurinol en el tratamiento de 72 perros con infección natural. Los resultados demuestran que puede esperarse una mejoría clínica del 30 al 50% con un tratamiento de 28 días tanto con la combinación miltefosina-alopurinol como con antimonio de meglumina-alopurinol. La seguridad de estas terapias combinadas queda confirmada por la ausencia de efectos adversos y la normalidad de los parámetros de funcionalidad hepato-renal. Así mismo, los resultados de la PCR cuantitativa demuestran un claro descenso de las cargas parasitarias de

los perros a los 3 meses del tratamiento lo que parece indicar un buen efecto leishmanicida de ambas combinaciones.

## SISTEMAS DE TRANSPORTE DE FÁRMACOS

Los sistemas de transporte de fármacos permiten controlar la distribución del fármaco, liberándolo en los órganos diana y reduciendo así su posible toxicidad. Además permiten prolongar la liberación del principio activo y por tanto aumentan la permanencia del mismo en el organismo, requiriéndose dosis más bajas que cuando se utiliza el fármaco sin vehicular. Por lo tanto, con la utilización de estos fármacos, se aumenta el índice terapéutico y se disminuye la toxicidad.

Entre los sistemas de transporte de fármacos disponibles, actualmente se barajan: los liposomas, los inosomas, los complejos lipídicos, las emulsiones lipídicas, las dispersiones coloidales y otros vectores de fármacos como hematíes humanos cargados con fármacos (pentamidina) y recubiertos por inmunoglobulinas (IgG) y macromoléculas de carácter glucídico.

En la Lc, la utilización de estas formulaciones, se limita hasta el momento al estudio de formas liposomadas de antimoniales pentavalentes encapsulados<sup>45</sup>, anfotericina B encapsulada<sup>14</sup>, estudios con emulsiones lipídicas<sup>11,46</sup> y a formulaciones inosomadas experimentales de estibogluconato sódico SGS<sup>46</sup>.

## OTROS TRATAMIENTOS

Existen otros principios activos que se han ensayado en el tratamiento de la Lc, pero son escasos los estudios publicados hasta el momento.

### Buparvacuona

La buparvacuona, utilizada para el tratamiento de la theileriosis en rumiantes y équidos, ha demostrado tener eficacia en un estudio *in vitro* con amastigotes de *Leishmania*<sup>47</sup> pero sin embargo, no ha mostrado ser eficaz para el tratamiento de la leishmaniosis canina a la dosis de 5 mg/kg en cuatro dosis en un periodo de 12 días<sup>48</sup>.

### Enrofloxacino

En un estudio realizado por Bianciardi et al., (2004), demostraron que enrofloxacino no es eficaz *in vitro*, sin embargo *in vivo* asociada, sobre todo, con Glucantime® demostró una mejoría de los síntomas cutáneos, un descenso en el título de anticuerpos y una mejoría de los parámetros analíticos en los animales tratados. Sin embargo, las primeras recaídas aparecieron a los 60-90 días de iniciar el tratamiento.

### Marbofloxacino

Marbofloxacino, una quinolona de reciente aplicación en medicina veterinaria, ha demostrado actividad *in vitro* frente a promastigotes y macrófagos de animales infectados<sup>49</sup>.

Se ha observado que la muerte de promastigotes y amastigotes es dosis-dependiente, y que una dosis de 500 µg/ml es efectiva y no muestra toxicidad. Además, en estudios de farmacocinética, la biodisponibilidad del marbofloxacino es cercana al 100% y la unión a proteínas plasmáticas es baja<sup>50</sup> y muestra un amplio volumen de distribución por todo el organismo. La vida media de eliminación es de 14 horas, facilitando una sola administración<sup>50</sup>.

Los resultados preliminares de un ensayo clínico realizado por Vouldoukis et al., (2006) muestran que marbofloxacino a la dosis de 2 mg/kg/día durante 28 días puede tener un efecto leishmanicida claro y ser otra alternativa terapéutica oral frente a la leishmaniosis canina.

Stefani et al. en 2005 sugieren un posible sinergismo en la asociación de marbofloxacina, metronidazol y alopurinol, en perros con leishmaniosis e insuficiencia renal, obteniendo una mejoría en 18 de 22 perros, no obstante cuatro perros murieron durante la primera semana y en tres casos fue necesario aplicar un tratamiento con Glucantime®.

## Dietas

Por último, se ha comprobado que además de los fármacos leishmanicidas o leishmanioestáticos, el tratamiento sintomático de los pacientes es muy aconsejable; así como una dieta equilibrada y adecuada a cada caso. Existe en el mercado una dieta específica para el manejo de esta

enfermedad (Canine Leishmaniasis management®) que administrada junto con Glucantime® y alopurinol, se han observado buenos resultados en cuanto a la mejoría clínica, los parámetros analíticos: hematocrito, plaquetas, proteínas, fracción de gammaglobulinas, vitamina E, así como un aumento de los linfocitos CD4+, del cociente CD4+/CD8+, y un descenso de CD8+<sup>51</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Miró G, Molina R. Leishmaniosis canina: manejo clínico y situación actual en España. Ediciones Bayer HealthCare. 2006
- 2- Berman JD, Waddell D, Hanson BD. Biochemical mechanisms of the antileishmanial activity of sodium stibogluconate. *Antimicrob Agents Ch* 1985; 27 (6): 916-920.
- 3- Valladares JE, Alberola J, Esteban M, Arboix M. Disposition of antimony after the administration of N-methylglucamine antimoniate to dogs. *Vet Rec* 1996; 138: 181-183.
- 4- Valladares JE, Riera C, Alberola J, Gállego M, Portús M, Cristofol C, et al. Pharmacokinetics of meglumine antimoniate after administration of a multiple dose in dogs experimentally infected with *Leishmania infantum*. *Vet Parasitol* 1998; 75: 33-40.
- 5- Slappendel RJ, Teske E. The effect of intravenous or subcutaneous administration of meglumine antimoniate (Glucantime) in dogs with leishmaniasis. A randomized clinical trial. *Vet Quart* 1997; 19: 10-13.
- 6- Noli C, Auxilia ST. Treatment of canine old world visceral leishmaniasis: a systematic review. *Vet Dermatol* 2005; 16: 213-232.
- 7- Bartges JW, Osborne CA, Felice IJ, Unger LK, Chen M. Influence of allopurinol and two diets on 24-hour urinary excretions of uric acid, xanthine, and ammonia by healthy dogs. *Am J Vet Res* 1995; 56 (5): 595-599.
- 8- Molina R, Miro G, Fraile C. Canine leishmaniasis: conventional therapies influencing infectivity of dogs to sandflies. New challenges in tropical medicine and parasitology. Oxford 18-22 september, 2000, p.95.
- 9- Baneth G, Shaw SE. Chemotherapy of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol* 2002; 106: 315-324.
- 10- Berman JD, Ksionski G, Chapman WL, Waits VB, Hanson WL. Activity of Amphotericin B cholesterol dispersion (Amphocil) in experimental visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Ch* 1992; 36: 1978-1980.
- 11- Cortadellas O. Initial and long-term efficacy of a lipid emulsion of amphotericin B desoxycholate in the management of canine leishmaniasis. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 808-812.
- 12- Lamothe J. A new formulation of Fungizone in the canine model of visceral leishmaniasis: amphotericin B treated by heat. *Worldleish3* (Palermo-Terrasini, Sicily, Italy), 2005, p. 193.
- 13- Rhalem A, Sahibi H, Lasri S, Jaffe CL. Analysis of immune responses in dogs with canine visceral leishmaniasis before and after drug treatment. *Vet Immun Immunopathol* 1999; 71: 69-76.
- 14- Oliva G, Gradoni L, Cortese L, Orsini S, Ciaramella P, Scalone A, et al. Comparative efficacy of meglumine antimoniate and aminosidine sulphate, alone or in combination, in canine leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92 (2): 165-171.
- 15- Croft SL. Recent developments in the chemotherapy of leishmaniasis. *TIPS* 1988; 9: 376-381.
- 16- Euzeby J. Thérapeutique de la leishmaniose générale du chien. *Actualité perspectives. Rev Méd Vét* 1982; 133 (6): 383-390.
- 17- Euzeby J. Leishmaniose canine. Thérapeutique actuelle et nouveaux concepts. *Prat Med Chir Anim* 1988; 23, S5: 103-110.
- 18- Gangneux JP, Dullin M, Sulahian A, Garin YJ, Derouin F. Experimental evaluation of second-line oral tre-

- atments of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *Antimicrob Agents Ch* 1999; 43(1):172-174.
- 19- Bianciardi P, Fasanella A, Foglia Manzillo V, Trotta T, Pagano A, Sorino S, et al. The efficacy of enrofloxacin, alone or combined with metronidazole, in the therapy of canine leishmaniasis. *Parasitol Res* 2004; 93 (6): 486-492.
  - 20- Pennisi MG, De Majo M, Masucci M, Briitti D, Vitale F, Del Maso R. Efficacy of the treatment of dogs with leishmaniosis with a combination of metronidazole and spiramycin. *Vet Rec* 2005; 156 (11): 346-349.
  - 21- tefani F. Preliminary study on evaluating the association of marbofloxacin, metronidazole, allopurinol in leishmaniotic dogs with renal failure. *Worldleish3* (Palermo-Terrasini, Sicily, Italy), 2005; 210.
  - 22- Alberola J, Rodriguez A, Francino O, Roura X, Rivas L, Andreu D. Safety and efficacy of antimicrobial peptides against naturally acquired leishmaniasis. *Antimicrob Agents Ch* 2004; 48(2): 641-633.
  - 23- Adamama-Moraitou KK, Saridomichelakis MN, Polizopovou Z, Kritsepi M, Tsompanakou A, Koutinas AF. Short-term exogenous glucocorticosteroidal effect on iron and copper status in canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *Can J Vet Res* 2005; 69: 287-292.
  - 24- Cairó J, Font J. Leishmaniosis canina. Aspectos clínicos. *Clin Vet Peq Anim* 1991; 2: 73-81.
  - 25- Couto CG. Clinical approach to the bleeding dog or cat. *Vet Med* 1999; 450-459.
  - 26- Barta O. Immunoadjuvant therapy. En: *Kirk's Current Veterinary Therapy XI. Small Animal Practice*. Kirk & Bonagua (eds.). WB Saunders Company, Philadelphia. 1992.
  - 27- Crende Casanegra FJ, Lull Bauzá S, Lull Grimalt J, Moragues Lladonet M. Alternativa al tratamiento clásico de la leishmaniosis mediante el uso de terapia oral. *Premios Fundación Purina*. 1992
  - 28- Caracappa S, Vitale F, Reale S, Petrotta E, Torina A, Barera A. et al. Analysis of cytokines production in asymptomatic and symptomatic dogs naturally infected with *Leishmania infantum*. *Worldleish3* (Palermo-Terrasini, Sicily, Italy), 2005; p. 123.
  - 29- Proverbio D, Spada E, Rondolotti A, Tranquillo V. First clinical experiences with a feline omega interferon in the treatment of canine leishmaniasis. *Worldleish3* (Palermo-Terrasini, Sicily, Italy), 2005, p. 193.
  - 30- Nickel B, Klenner T, Hilgard P. Identification of antidotes against the gastrointestinal toxicity of alkylphosphocholines. *Drugs Today* 1998; 34: 59-65.
  - 31- Gómez P. Nuevo tratamiento inmunomodulador de la leishmaniosis canina. Valoración clínica, inmunológica y hematopoyética de la domperidona. VI Premio de Investigación "Francisco Fernández López". Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Almería. 2004
  - 32- Unger C, Peukert M, Sindermann H, Hilgard P, Nagel G, Eibl H. Hexadecylphosphocholine in the topical treatment of skin metastases in breast cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1990; 17 (2-3): 243-246.
  - 33- Croft SL, Snowdon D, Yardley V. The activities of four anticancer alkyllysophospholipids against *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei*. *J Antimicrob Chemoth* 1996; 38(6): 1041-1047.
  - 34- Lux H, Heise N, Klenner T, Hart D, Opperdoes FR. Ether-lipid (alkyl-phospholipid) metabolism and the mechanism of action of ether-lipid analogues in *Leishmania*. *Mol Biochem Parasitol* 2000; 111(1):1-14.
  - 35- Santa-Rita RM, Santos Barbosa H, Meirelles MN, de Castro SL. Effect of the alkyllysophospholipids on the proliferation and differentiation of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop* 2000; 75 (2): 219-28.

- 36- Paris C, Loiseau PM, Bories C, Breard J. Miltefosine induces apoptosis-like death in *Leishmania donovani* promastigotes. *Antimicrob Agents Ch* 2004; 48 (3): 852-859.
- 37- Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Bachmann P, Karbwang J, Fischer C, et al. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 1999; 341 (24): 1795-1800.
- 38- Sundar S, Rosenkaimer F, Makharia MK, Goyal AK, Mandal AK, Voss A, et al. Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis. *Lancet* 1998; 352: 1821-1823.
- 39- Sindermann H, Engel J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med. Hyg* 2006; 1005: 17-20.
- 40- Murray HW. Suppression of posttreatment recurrence of experimental visceral leishmaniasis in T-cell-deficient mice by oral miltefosine. *Antimicrob Agents Ch* 2000; 44 (11): 3235-3236.
- 41- Miró G, Mateo M, Cruz, I, Cañavate C, Nieto J, Montoya A, et al. Miltefosine: a new treatment for canine leishmaniasis. *Worldleish3* (Palermo-Terrasini, Sicily, Italy) 2005; 175.
- 42- Mateo M. Estudios sobre la eficacia comparada y la tolerancia de la miltefosina y el antimoniato de n-metilglucamina, y la monitorización post-tratamiento con alopurinol en la infección natural por *Leishmania infantum* en el perro. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2007.
- 43- Manna L, Viola E, Pavone LM, Staiano N, Gravino AE. Leishmanicidal activity of miltefosine in acute renal failure of naturally infected dogs. *Worldleish3* (Palermo-Terrasini, Sicily, Italy), 2005; 165.
- 44- Maynard L, Woerly V, Sanquer A, Medaille C. Clinical efficacy of miltefosina oral solution in the treatment of canine Leishmaniasis. *World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA* (Praga), 2006; 867-868.
- 45- Valladares JE, Riera C, Gonzalez-Ensenyat P, Diez-Cascon A Ramos G, Solano-Gallego L, et al. Long term improvement in the treatment of canine leishmaniasis using an antimony liposomal formulation. *Vet Parasitol* 2001; 97 (1):15-21.
- 46- Nieto J. Evaluación de nuevos vehículos lipídicos en el tratamiento de la leishmaniasis canina con anfotericina B y estibogluconato sódico. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 1999; 324
- 47- Croft SL, Hogg J, Gutteridge WE, Hudson AT, Randall AV. The activity of hydroxynaphthoquinones against *Leishmania donovani*. *J Antimicrob Chemoth* 1992; 30: 827-832.
- 48- Vexenat JA, Croft SL, Furtado Campos JH, Miles, M.A. Failure of buparvaquone (Butalex) in the treatment of canine visceral leishmaniasis. *Vet Parasitol* 1998 ; 77 (1): 71-73.
- 49- Vouldoukis I, Rougier S, Dugas B, Pino P, Mazier D, Woehrlé F. Canine visceral leishmaniasis: comparison of in vitro leishmanicidal activity of marbofloxacin, meglumine antimoniate and sodium stibogluconate. *Vet Parasitol* 2006; 135: 137-146.
- 50- Schneider M, Thomas V, Boisramé B, Deleforge J. Pharmacokinetics of marbofloxacin in dogs after oral and parenteral administration. *J Vet Pharmacol Ther* 1996; 19: 56-61.
- 51- Romano V, Torre C, Rodon J, Campmany J, Ramis A, Ferrer L. Evolution of immunological and clinical parameters in dogs with leishmaniasis following conventional treatment plus specific diet. *Worldleish3* (Palermo-Terrasini, Sicily, Italy), 2005; p.200.