

## Allopurinol y domperidona en el tratamiento de leishmaniosis visceral canina

Llano, E.G.; Maidana, H.R.; Báez, A.D.; Cabrera, W.R.; Benítez, J.S.

Servicio Diagnóstico de Leishmaniosis, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina. E-mail: eduardogllano@hotmail.com

### Resumen

**Llano, E.G.; Maidana, H.R.; Báez, A.D.; Cabrera, W.R.; Benítez, J.S.: *Allopurinol y domperidona en el tratamiento de leishmaniosis visceral canina*. Rev. Vet. 31: 1, 20-27, 2020.** El tratamiento de la leishmaniosis humana en Argentina está normatizado con el esquema terapéutico sugerido por la OMS y es suministrado por el estado nacional en forma gratuita. La mayoría de las drogas utilizadas son desaconsejadas en el tratamiento farmacológico de perros afectados por leishmaniosis visceral por la dificultad de acceder al elevado costo y al riesgo de aumentar la generación de cepas resistentes. El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la progresión de los signos clínicos, valores de laboratorio y carga parasitaria, al inicio y durante la administración combinada de allopurinol y domperidona por vía oral, en la Facultad de Veterinaria de Corrientes (Argentina). Se estudiaron 10 pacientes caninos en los cuales se evaluaron los signos clínicos, se efectuó el análisis serológico y se obtuvieron muestras de médula ósea. Se inició un protocolo terapéutico mediante la combinación de ambos fármacos y se efectuó un seguimiento con controles de los parámetros clínicos, laboratoriales y parasitológicos. Todos los pacientes mostraron mejoría clínica al inicio, pero la evolución fue irregular y particular para cada caso, con reclasificaciones de acuerdo a lo sugerido por el grupo *Leishvet*. Al realizar ajustes de acuerdo a los signos clínicos, perfiles bioquímicos y estimación de la carga parasitaria, la combinación de allopurinol y domperidona mostró resultados favorables a la dosis recomendada. Si bien es necesario una mayor casuística y tiempo de ensayo, los resultados permiten inferir que este protocolo podría constituir una alternativa en el tratamiento farmacológico y en el control epidemiológico de la leishmaniosis visceral canina.

**Palabras clave:** caninos, leishmaniosis visceral, allopurinol y domperidona, carga parasitaria, signos clínicos y laboratoriales.

### Abstract.

**Llano, E.G.; Maidana, H.R.; Báez, A.D.; Cabrera, W.R.; Benítez, J.S.: *Allopurinol and domperidone in the treatment of canine visceral leishmaniosis*. Rev. Vet. 31: 1, 20-27, 2020.** In Argentina, human leishmaniosis treatment is regulated by means of the therapeutic scheme suggested by WHO and is provided by the government. The objective of this present work was to evaluate the progression of clinical signs, laboratory values and parasitic load at the beginning and during the progression of canine leishmaniasis, using a protocol that combined oral administration of allopurinol and domperidone as an alternative protocol of the standard pharmacological treatment. Ten dogs were admitted at the veterinary school hospital in Corrientes (Argentina), after clinical signs were evaluated. A comprehensive environmental and pharmacological therapeutic protocol was initiated by the combination of allopurinol and domperidone and a medical follow-up with clinical, laboratorial and parasitological parameters controls. All patients demonstrated a fast response to the treatment. The combination of allopurinol and domperidone shows favorable results, as long as adjustments are made according to clinical signs, biochemical profiles and the estimation of parasitic load. Although a higher number of cases as well as trial time are necessary, the results obtained from the protocol used in this assay, may indicate that it is an alternative that can be used in the pharmacological treatment of canine visceral leishmaniasis. Thus, it may be used as a tool for the epidemiological disease control.

**Key words:** canines, visceral leishmaniasis, allopurinol and domperidone, parasite charge, clinical and laboratory signs.

## INTRODUCCIÓN

En la Argentina, el tratamiento de la leishmaniosis humana está normatizado con el esquema terapéutico sugerido por la OMS y es suministrado en forma gratuita por el estado nacional a las diferentes provincias endémicas. Los mecanismos de control como la fumigación y el sacrificio de caninos enfermos (que actúan como reservorios) han arrojado resultados dispares, mientras que el tratamiento de animales infectados es aún controversial y se ha prohibido la utilización de drogas de uso humano para evitar la aparición de cepas resistentes.

Ante esta situación se hace evidente la necesidad de contar con programas de control que limiten el sacrificio de perros, promuevan su tenencia responsable y apoyen la investigación sobre nuevas terapias de uso veterinario<sup>22</sup>.

Al instaurar el tratamiento de un paciente es necesario determinar cuál es su condición en base a las recomendaciones del *Canine Leishmaniosis Working Group*<sup>12</sup> o las establecidas por el *Grupo LeishVet*<sup>15</sup>, quienes postulan que además de la determinación del título de anticuerpos, es necesaria una evaluación diagnóstica adecuada que incluya la exploración física completa, hemograma, perfil bioquímico, electroforesis de proteínas séricas y análisis de orina (incluyendo la valoración de la proteinuria), además de las técnicas de identificación directa del parásito<sup>2</sup>.

En la actualidad no existe ningún tratamiento que permita la curación parasitológica definitiva de la enfermedad, por lo cual cualquier protocolo terapéutico debería perseguir como objetivos el control de los signos clínicos y de las alteraciones clínico-patológicas, la mejoría de su estado inmunológico y la disminución de la carga parasitaria. Existen más de 20 fármacos con cierta actividad *in vivo* o *in vitro* frente a *Leishmania infantum*, pero muy pocos resultan realmente eficaces o están disponibles en el mercado<sup>2</sup>.

Las drogas de primera elección para el tratamiento de la enfermedad en medicina humana son los antimoniales pentavalentes y la anfotericina B. La respuesta terapéutica obtenida con los antimoniales es variable y su uso se ha asociado con la aparición de reacciones adversas, dificultad para su administración por largos periodos de tiempo, el desconocimiento sobre su mecanismo de acción y los elevados costos<sup>2,5,14</sup>. Algunos países han implementado el uso de antimoniales para el tratamiento de la leishmaniosis visceral canina, pero los resultados han informado recidivas en un 70 a 100% de los casos clínicos post-tratamiento en un año de seguimiento, lo cual sugiere la insuficiencia de los antimoniales como monoterapia o la falta de regularidad en su suministro<sup>22</sup>.

La anfotericina B constituye una alternativa para los casos que no responden a los antimoniales, pero su elevado costo, sumado a la necesidad de hospitalización y los frecuentes e importantes efectos secundarios, son limitantes para su empleo<sup>14</sup>. Otro fármaco aplica-

do en múltiples ensayos clínicos es la miltefosina, la cual demostró buena actividad anti-leishmania como tratamiento de primera elección para cepas resistentes a los antimoniales pentavalentes<sup>5</sup>.

A pesar de ello, se ha reportado la aparición de resistencia a dicho compuesto en parásitos de la especie *Leishmania donovani*, así como también la aparición de efectos secundarios a nivel gastrointestinal<sup>21</sup>. El isotianato de pentamidina es un antiparasitario utilizado como tratamiento alternativo en casos resistentes a los antimoniales. El uso de pentamidina a diferentes dosis ha brindado altos niveles de curación y tasas de recaídas muy bajas, aunque con efectos adversos leves o moderados, dependiendo de la duración del esquema terapéutico<sup>14</sup>.

La alternativa más ampliamente prescrita por los veterinarios para el tratamiento de la leishmaniosis visceral canina la representa el allopurinol. Se ha propuesto que la actividad antileishmania del allopurinol se basa en el bloqueo de la ruta de recuperación de purinas en los amastigotes, con la consecuente inanición y muerte del parásito. Aunque los resultados *in vivo* sugieren que el allopurinol actúa como un parasitostático, es factible que su efecto parasiticida real se vea disminuido por su corta vida media (2 horas) y por la falta de actividad parasiticida de su principal metabolito (oxipurinol)<sup>6</sup>.

Este fármaco ha sido utilizado en dosis de 15-30 mg/kg/día por vía oral, dividido en dos o tres tomas diarias, por periodos entre 4 a 12 meses. La droga es bien aceptada en términos generales por los propietarios debido a su bajo costo y por la facilidad de administración. Sin embargo, dada la necesidad de una terapia prolongada, frecuentemente los responsables incumplen con los protocolos, conduciendo a tratamientos incompletos y a la aparición de recidivas<sup>22</sup>.

Aunque en general se reportan buenos resultados clínicos, algunos autores no la consideran como una alternativa válida en reemplazo a los antimoniales<sup>4</sup>, siendo su efecto secundario más importante la aparición de urolitiasis por cristales de xantina, motivo por el cual se recomiendan análisis periódicos de orina<sup>2</sup> o monitorización con estudios de imagenología<sup>21</sup>, debido a su efecto en la progresión de la nefritis crónica en la leishmaniosis canina<sup>13</sup>.

Considerando la patogenia de la leishmaniosis, los inmunomoduladores podrían ofrecer resultados optimistas para el control de la enfermedad<sup>4</sup>. Dentro de este grupo, la domperidona, un antiemético antagonista de la dopamina (anti-D2), tiene una vida media de 7½ horas y se elimina mediante metabolismo hepático, pero posee la propiedad de inducir un pico en la secreción de prolactina entre la primera y cuarta hora tras su administración, lo cual produce un efecto estimulador *in vitro* de los linfocitos T y un significativo aumento en la producción de interferón gamma (INF $\gamma$ )<sup>16</sup>.

Por lo tanto, la domperidona puede actuar sobre el sistema inmune, elevando los niveles de linfocitos CD4+ así como del INF $\gamma$ , efectos que podrían resultar

beneficiosos en la terapia antileishmania. Otras ventajas de la droga radican en su bajo costo, su facilidad de administración en tratamientos prolongados y la ausencia de efectos adversos<sup>3,4,8,9,10</sup>. Existen autores que no recomiendan el uso de la domperidona ni de otros fármacos como enrofloxacina, ketoconazol o metrodinazol, por la falta de evidencia científica sobre su eficacia, su toxicidad o su utilización en medicina humana, sin brindar mayores especificaciones<sup>2</sup>.

En el año 2011 fue propuesto un sistema de clasificación en estadios clínicos de gravedad creciente para la leishmaniosis canina<sup>20</sup>. Este sistema incluye cuatro estadios clínicos (EC) en base al título de anticuerpos, hallazgos de laboratorio y signos clínicos. Así, la terapia antileishmania depende del estadio clínico en que se encuentre cada paciente. Los estadios de peor pronóstico son aquellos que desarrollan signos de enfermedad renal crónica (ERC) partiendo de los valores de creatinina sérica y de la relación proteinuria-creatininuria (UPC).

Así, el EC I incluye los casos con signos clínicos leves, valores de creatinina inferiores a 1,4 mg/dl, UPC menor a 0,2 (no proteinurico) y con título de anticuerpos negativo o positivo bajo. La terapia recomendada para este grupo consiste en la utilización de allopurinol como monoterapia, combinado con domperidona o simplemente en el seguimiento riguroso de la evolución. El pronóstico es bueno. Los pacientes EC II presentan signos clínicos de moderada gravedad.

Existen dos sub-estadios de acuerdo con la función renal. En el sub-estadio IIa la función renal es normal, la creatinina sérica es inferior a 1,4 mg/dl y no hay proteinuria (UPC menor a 0,5). En el sub-estadio IIb la creatinina sérica también es inferior a 1,4 mg/dl pero la UPC se sitúa entre 0,5 y 1. Los títulos de anticuerpos son positivos bajos o positivos altos y el tratamiento recomendado es la combinación de un parasiticida como antimoniato de meglumina (o miltefosina) y allopurinol. El pronóstico es reservado.

Los estadios III y IV corresponden a pacientes que desarrollan signos de ERC, en base a los criterios del IRIS (International Renal Interest Society). En el EC III, la enfermedad es grave; la creatinina se sitúa entre 1,4-2 mg/dl y la UPC es mayor a 1. El título de anticuerpos es medio o alto. Se recomienda el tratamiento para la leishmaniosis y para la enfermedad renal, de acuerdo con las recomendaciones del grupo IRIS.

El pronóstico oscila de reservado a desfavorable, en función a la magnitud del daño renal. En el EC IV la enfermedad es muy grave. Los valores de creatinina varían de 2-5 mg/dl (IRIS 3) o más de 5 mg/dl (IRIS 4), con una UPC mayor a 5 (síndrome nefrótico). Los valores de anticuerpos oscilan de medios a altos. Se recomienda el allopurinol como monoterapia y el seguimiento estricto de las recomendaciones del grupo IRIS. El pronóstico es desfavorable.

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la progresión de los signos clínicos, de los valores de laboratorio y de la carga parasitaria de un grupo de pacientes al inicio y durante la administración combinada

de allopurinol y domperidona por vía oral, como protocolo alternativo en el tratamiento farmacológico de la leishmaniosis visceral canina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trabajó con 10 pacientes caninos que ingresaron al Hospital Escuela Veterinario de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), situado en la ciudad de Corrientes, Argentina. Los animales se presentaron a la consulta con múltiples signos clínicos compatibles con la enfermedad (polisintomáticos).

En el Servicio de Diagnóstico de Leishmaniosis (dependiente del Hospital Escuela Veterinario), se realizó el análisis serológico a través de tiras reactivas *Kalazar Detect Canine* (Laboratorio In Bios) y se obtuvieron muestras de médula ósea por punción del extremo ventral de las últimas costillas.

Luego de la notificación a las autoridades sanitarias y con la autorización y compromiso de los propietarios responsables, se inició la aplicación de un protocolo terapéutico integral consistente en la utilización de collares repelentes (con recambio cada 6 meses), limpieza y eliminación de residuos en la vivienda (a fin de evitar la proliferación del vector) y la recomendación de esterilización. Desde el inicio de la experiencia se sugirió a los propietarios acudir a una consulta médica cada 30 días.

El protocolo farmacológico consistió en la utilización de una combinación de allopurinol (10 mg/kg cada 12 h vía oral) y de domperidona (0,5 mg/kg cada 24 h vía oral). A fin de evaluar la respuesta al protocolo y la progresión de la enfermedad se registraron los valores del peso corporal y datos clínicos compatibles con la misma. A través de muestras de sangre venosa y de orina extraída por sondaje uretral, se estudiaron: hemograma, perfil bioquímico hepato-renal y urianálisis completo, en el Laboratorio de Análisis Clínicos dependiente del Hospital Escuela Veterinario.

Con la misma frecuencia mencionada, se realizaron estudios de carga parasitaria a partir de muestras obtenidas por punción-aspiración de médula ósea. En base a la observación de la cantidad de macrófagos infectados y a la cantidad de amastigotes por macrófagos, por campo observado, los pacientes se clasificaron como: negativos (-), carga parasitaria baja (+), carga parasitaria media (++) y carga parasitaria alta (+++). Con los resultados clínicos y de laboratorio obtenidos, se determinó la progresión de la enfermedad en respuesta al protocolo instaurado.

## RESULTADOS

Luego de la aplicación del protocolo ambiental y farmacológico y en base a los resultados clínicos y de laboratorio obtenidos en el primer control, todos los pacientes mostraron mejoría clínica, aumento del peso corporal y disminución de la carga parasitaria al inicio de la terapia.

Todos los casos resultaron positivos al análisis serológico a través de las tiras reactivas RK 39; así mismo, a través de las muestras obtenidas por punción-aspiración de médula ósea se pudo confirmar la presencia de *Leishmania chagasi* en cargas variables para cada caso particular. Los resultados de laboratorio y del análisis parasitológico, así como la frecuencia con la que fueron efectuados para cada caso pueden observarse en las tablas 1 a 10, cuyas referencias indican: mill: millones; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; GOT: glutámico oxalacético transaminasa; FAL: fosfatasa alcalina; carga parasitaria: (+++) alta; (++) media; (+) baja; -: dato no registrado.

## DISCUSIÓN

Ciertos grupos abocados al tema<sup>12, 18, 20</sup> proponen que antes de aplicar un esquema terapéutico debería establecerse la condición de cada paciente mediante la cuantificación de sus anticuerpos, exploración física completa, hemograma, perfil bioquímico, electroforesis de seroproteínas y urianálisis (incluyendo proteinuria y creatinuria), técnicas de identificación directa del parásito<sup>2</sup> y monitorización periódica<sup>21</sup>.

En nuestra región tales esquemas de diagnóstico para la evaluación de la respuesta terapéutica son difíciles de aplicar, tratándose de una enfermedad crónica que obliga a utilizar medicaciones repartidas en tomas diarias, controles periódicos en centros de salud y altos costos. Además, en la mayoría de los casos conducen a esquemas irregulares, interrumpidos, abandonos de los protocolos y finalmente a la decisión de eutanasia.

Es por ello que, con los recursos disponibles, la consideración del estado clínico inicial y de los perfiles orgánicos (sobre todo del perfil renal) en forma regular y periódica<sup>7</sup>, pueden ser de gran utilidad en el seguimiento de esta enfermedad. Ello puede evidenciarse en los casos clínicos 3 y 10, quienes respectivamente a los 12 meses y a los 4 meses de iniciada la terapia, mostraron alteraciones urinarias que justificaron una reclasificación en categorías de mayor gravedad, de acuerdo a uno de los grupos<sup>20</sup>.

El ajuste de los requerimientos terapéuticos para cada paciente permitió que luego de un lapso de tiempo continúen con el mismo protocolo anti-leishmania suministrado desde el inicio y que evolucionen favorablemente hasta la actualidad.

Por lo dicho puede observarse una mejoría clínica notable y rápida con este tipo de esquemas<sup>20</sup>, a pesar de la recomendación de incluir fármacos leishmanicidas como el antimoniato de meglumina

o miltefosina o con marbofloxacin en terapias de corta duración<sup>15</sup>.

Pese a la recomendación de incluir los estudios de imagen mediante la monitorización periódica con radiografías de contraste o ecografía abdominal (los cristales son radiolúcidos)<sup>21</sup>, en el presente trabajo los mismos no fueron incluidos debido a la dificultad que representó su inclusión en el protocolo de seguimiento. En los exámenes seriados de orina<sup>2</sup>, esta alteración no fue detectada en el sedimento.

Al cabo de un lapso variable de tiempo, la mayoría de los pacientes mostró una respuesta irregular al trata-

**Tabla 1.** Macho, Doberman, 2 años de edad, EC III (LeishVet).

paciente 1	2015			2016			
	06/10	18/11	16/03	19/04	06/07	18/08	01/12
eritrocitos (mill/mm <sup>3</sup> )	6,280	5,524	5,330	4,180	4,980	5,470	3,560
hematocrito (%)	37	35	30	26	24	28	20
hemoglobina (g/dl)	11,7	10,6	9,2	7,6	7,5	8,5	5,8
leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	10.800	10.400	10.000	10.000	13.500	14.500	7.500
plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	250	210	150	209	203	249	113
urea (g/l)	0,44	0,55	0,39	0,39	0,47	0,34	0,70
creatinina (mg/dl)	1,2	1,0	0,8	1,4	1,2	1,6	1,3
proteínas totales (g/dl)	9,0	10,0	10,8	11,4	12,7	9,4	14,6
albúmina (g/dl)	2,8	3,0	2,8	2,1	1,5	1,5	1,2
globulinas (g/dl)	6,2	7,0	8,0	9,3	11,2	7,9	13,4
relación album/globul.	0,45	0,42	0,35	0,22	0,13	0,18	0,08
GPT (U/l)	-	-	-	7,4	6,8	25,4	91,6
GOT (U/l)	-	-	-	12,6	42,4	53,0	156,8
FAL (U/l)	-	-	-	121	-	159	-
densidad urinaria	1.026	1.030	1.027	1.038	1.027	1.020	1.018
proteinuria (mg/dl)	116	45	120	112	150	277	99
creatininuria (mg/dl)	190	160	150	75	60	68	40
relación prot./creat.	0,6	0,3	0,8	1,5	2,7	4,1	2,5
peso (kg)	41,6	43,2	39,8	36,6	33,7	32,9	34,2
carga parasitaria	(+++)	(+)	(++)	(++)	(++)	(++)	(+++)

El tratamiento fue irregular por dificultades del propietario. Optó por eutanasia en diciembre 2016.

**Tabla 2.** Macho, raza indefinida, edad 8 meses. EC IIb (LeishVet).

paciente 2	2016				
	19/05	01/07	09/08	21/09	08/11
eritrocitos (mill/mm <sup>3</sup> )	5,870	4,040	6,910	6,740	6,820
hematocrito (%)	35	24	43	43	45
hemoglobina (g/dl)	10,6	7,4	13,4	13,5	13,8
leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	16.700	9.300	11.500	10.000	11.300
plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	388	170	256	235	169
urea (g/l)	0,35	0,45	0,46	0,48	0,33
creatinina (mg/dl)	1,4	1,6	1,4	1,2	0,8
proteínas totales (g/dl)	7,3	9,3	9,2	8,9	9,2
albúmina (g/dl)	3,5	3,0	3,6	3,0	2,7
globulinas (g/dl)	3,8	6,3	5,6	5,9	6,5
relación album/globul.	0,9	0,5	0,6	0,5	0,4
GPT (U/l)	16,3	22,2	14,2	34,8	96,8
GOT (U/l)	11,4	17,2	7,3	48,1	6,7
FAL (U/l)	543	209	412	87	172
densidad urinaria	1.038	1.038	1.031	1.036	1.062
proteinuria (mg/dl)	93	61	79	125	31
creatininuria (mg/dl)	190	960	120	212	356
relación prot./creat.	0,5	0,06	0,7	0,6	0,08
peso (kg)	14,4	17,8	18,4	18,6	18,5
carga parasitaria	(+++)	(+)	(+)	(-)	(-)

El paciente evolucionó favorablemente pero murió por causas ajenas a la enfermedad.

miento, manifestando recaídas detectables a través de la clínica y de los valores de laboratorio.

Si bien la estadificación propuesta por el grupo antemencionado <sup>20</sup> establece que los únicos pacientes que podrían beneficiarse con una terapia combinada de allopurinol y domperidona son aquellos contemplados en el EC I, los resultados obtenidos en este estudio demuestran que algunos pacientes clasificados en otras categorías como los casos clínicos 2 y 10 (EC IIa) y el caso 8 (EC III), también pueden ser beneficiados con la aplicación de esta combinación medicamentosa, incluso dos de ellos aún continúan vivos en la actualidad

y evolucionan favorablemente y solamente un paciente murió por causas ajenas a la enfermedad.

El caso 7 (EC I), indicado para la aplicación del esquema y en el que podría haberse pronosticado una buena respuesta, en un corto periodo de tiempo mostró una evolución desfavorable y un desmejoramiento de su función renal, reclasificándose en el EC IV hasta que finalmente dejó de acudir a la consulta. En el mismo sentido los casos 1, 4, 5, 6 y 9 no respondieron a la terapia, por lo cual finalmente tres de ellos fueron sacrificados y dos no regresaron a la consulta.

Aún se encuentra en vigencia la búsqueda de combinaciones medicamentosas

que potencien su acción y que disminuyan sus efectos indeseables, así como los costos y tiempos de tratamiento. Para demostrar real utilidad, deben ser sometidas a estudios clínicos controlados <sup>17, 19</sup>, ya que existen numerosas revisiones referidas al tratamiento de la leishmaniosis visceral en la especie canina <sup>1, 11, 22</sup>, pero no todas cuentan con controles previos a la aplicación de la terapia, ni mantienen controles estrictos mediante seguimientos periódicos como los que fueron efectuados en la presente investigación.

Una alternativa terapéutica con validez demostrable

**Tabla 3.** Hembra, raza indefinida, edad 5 años. EC I (LeishVet).

paciente 3	2016		2017			2018		
	08/11	05/12	23/02	24/04	28/08	16/11	26/03	02/07
eritrocitos (mill/mm <sup>3</sup> )	7,84	6,09	7,61	7,07	7,43	7,82	6,9	7,87
hematocrito (%)	51	38	50	46	48	51	43	47
hemoglobina (g/dl)	15,7	11,5	15,1	13,9	15,4	15	13,6	15,9
leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	10.100	8.300	10.900	8.700	8.800	8.300	8.200	9.350
plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	209	171	166	232	233	265	148	303
urea (g/l)	0,31	0,42	0,45	0,36	0,49	0,47	0,3	0,39
creatinina (mg/dl)	1,2	0,8	1	1,2	1,3	1,6	0,97	1,05
proteínas totales (g/dl)	8	8,1	7,8	6,9	8	7,8	5,5	5,3
albúmina (g/dl)	3,1	2,7	2,3	2,1	2,9	2,1	2,4	2,4
globulinas (g/dl)	4,9	5,4	5,5	4,8	5,1	5,7	3,1	2,9
relación album/globul.	0,6	0,5	0,4	0,4	0,6	0,3	0,7	0,8
GPT (U/l)	104,8	34,8	19,2	27	18,2	16,2	17,3	25,4
GOT (U/l)	9,8	46,4	61,4	1,6	15,6	17,8	36,4	36,2
FAL (U/l)	140	246	84	122	62	187	102	220
densidad urinaria	1.022	1.036	1.027	1.016	1.052	1.027	1.000	1.020
proteinuria (mg/dl)	14	25	51	17	35	76	23	15
creatininuria(mg/dl)	212	136	176	104	315	264	250	220
relación prot./creat.	0,07	0,2	0,29	0,16	0,11	0,28	0,09	0,06
peso (kg)	24,7	25,1	26,1	26,7	26,1	26,2	23,4	24,2
carga parasitaria	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)

El paciente continúa con el tratamiento en la actualidad y evoluciona favorablemente.

**Tabla 4.** Hembra, raza indefinida, 7 años de edad. EC III (LeishVet).

paciente 4	2016		2017	
	26-11	31-10	01-12	21-02
eritrocitos (mill/mm <sup>3</sup> )	3,89	2,85	2,38	2,09
hematocrito (%)	25	19	17	15
hemoglobina (g/dl)	7,4	5,9	4,8	4,1
leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	2.500	2.500	4.100	3.200
plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	-	71	65	42
urea (g/l)	0,54	1,09	0,67	1,61
creatinina (mg/dl)	1,2	2	1,8	1
proteínas totales (g/dl)	6,1	9,96	11,5	11,8
albúmina (g/dl)	1,4	1,6	1,8	1,4
globulinas (g/dl)	4,7	8,36	9,7	10,4
relación album/globul.	0,3	0,2	0,2	0,1
GPT (U/l)	45,1	110,2	66,8	9,7
GOT (U/l)	33,8	45,6	99,6	19,4
FAL (U/l)	301	80	105	117
densidad urinaria	1.018	1.025	1.019	1.015
proteinuria (mg/dl)	171	309	90	222
creatininuria(mg/dl)	52	140	76	60
relación prot./creat.	3,2	2,2	1,2	3,7
peso (kg)	14,1	16,5	16,3	13,9
carga parasitaria	(+++)	(++)	(+)	(++)

Inicialmente, el paciente mostró mejoría clínica, pero debido a ulteriores dificultades requirió la eutanasia, a los 6 meses de iniciado el protocolo.

**Tabla 5.** Hembra, raza indefinida, 1,6 años de edad. EC IIB (LeishVet).

paciente 5	2016			2017	
	14-09	27-10	29-11	10-03	23-05
eritrocitos (mill/mm <sup>3</sup> )	6,04	5,65	4,75	5,18	4,05
hematocrito (%)	39	37	31	32	37
hemoglobina (g/dl)	12,4	11,5	9,2	10,5	8
leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	9.200	9.100	7.200	7.800	6.600
plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	-	171	165	168	110
urea (g/l)	0,48	0,76	0,79	0,73	1,5
creatinina (mg/dl)	1,1	1,4	1,6	1	2,6
proteínas totales (g/dl)	7	7,5	8,2	8,3	9
albúmina (g/dl)	2,2	2,5	2,7	2,3	2,8
globulinas (g/dl)	4,8	5	5,5	6	6,2
relación album/globul.	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4
GPT (U/l)	38	-	51,8	15,8	144,2
GOT (U/l)	43,8	-	110,6	59,6	261
FAL (U/l)	75	-	143	23	151
densidad urinaria	1.028	1.024	1.038	1.019	1.022
proteinuria (mg/dl)	178,6	46,4	152,5	87,8	135,9
creatininuria(mg/dl)	678	68	216	70	44
relación prot./creat.	0,26	0,68	0,7	1,25	3,08
peso (kg)	21,3	21,3	21,9	20,4	199
carga parasitaria	(++)	(+)	(+)	(++)	(+++)

Tras una mejoría el perro decayó debido a la discontinuidad del propietario, que optó por la eutanasia luego de 9 meses.

**Tabla 6.** Macho, mestizo de labrador, 1,5 años de edad. EC I Ib (LeishVet).

paciente 6	2016		2017	
	14-09	18-11	12-05	18-10
eritrocitos (mill/mm <sup>3</sup> )	5,64	3,42	5,7	4,84
hematocrito (%)	33	16	43	31
hemoglobina (g/dl)	10,1	5	12,8	9,6
leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	8.300	13.300	6.200	6.000
plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	235	311	119	207
urea (g/l)	0,67	0,5	0,74	0,35
creatinina (mg/dl)	1	1	0,8	1,4
proteínas totales (g/dl)	8,6	9,4	7	8,4
albúmina (g/dl)	3,1	3	1,3	2,9
globulinas (g/dl)	5,5	6,4	5,4	5,5
relación album/globul.	0,6	0,5	0,2	0,5
GPT (U/l)	33	31	15	10
GOT (U/l)	35	53	159	70
FAL (U/l)	68	188	242	56
densidad urinaria	1.060	1.042	1.052	1.020
proteinuria (mg/dl)	4,9	71,1	47	89,8
creatininuria(mg/dl)	108	316	94	351
relación prot./creat.	0,39	0,2	0,5	0,26
peso (kg)	29,9	30,1	31	32
carga parasitaria	(++)	(+)	(+)	(++)

Mostró mejoría clínica al inicio pero luego de un tratamiento irregular por parte de los propietarios no regresó a la consulta.

**Tabla 7.** Macho, raza indefinida, 2 años de edad. EC I (LeishVet).

paciente 7	2017			
	11-04	04-05	04-08	01-12
eritrocitos (mill/mm <sup>3</sup> )	6,76	5,99	5,41	5,39
hematocrito (%)	40	36	32	33
hemoglobina (g/dl)	11,7	10,8	10,1	9,9
leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	5.900	8.000	12.700	10.200
plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	195	188	312	200
urea (g/l)	0,28	0,39	1,98	1,8
creatinina (mg/dl)	1,2	1	2,2	2
proteínas totales (g/dl)	10,9	11,3	6,5	8,8
albúmina (g/dl)	2,7	2,1	1,5	2,9
globulinas (g/dl)	8,2	9,2	5	5,9
relación album/globul.	0,32	0,22	0,3	0,5
GPT (U/l)	55	20	18	14
GOT (U/l)	36	-	17	44
FAL (U/l)	69	87	89	31
densidad urinaria	1.045	1.025	1.028	1.045
proteinuria (mg/dl)	66	35	67	111
creatininuria(mg/dl)	324	88	84	193
relación prot./creat.	0,2	0,4	0,8	0,6
peso (kg)	35	33,9	33,6	34,4
carga parasitaria	(+++)	(+)	(+++)	(++)

Al inicio del tratamiento reveló mejoría clínica, luego no regresó a la consulta.

**Tabla 8.** Macho, raza indefinida, 3 años de edad. EC III (LeishVet).

paciente 8	2016		2017		2018		
	26-09	24-11	15-06	30-11	11-04	05-07	15-11
eritrocitos (mill/mm <sup>3</sup> )	4,85	4,43	5,67	6,46	5,48	4,15	5,62
hematocrito (%)	33	33	37	42	35	28	35
hemoglobina (g/dl)	11,1	10,2	11,2	13	10,4	9	11,1
leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	5.500	6.800	8.300	7.200	6.000	8.100	10.000
plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	187	222	244	348	150	175	301
urea (g/l)	1,35	0,8	0,64	0,31	0,5	0,39	0,38
creatinina (mg/dl)	2	1,2	1,4	1,3	1,4	1,2	1,1
proteínas totales (g/dl)	9,2	7	8,4	7,3	7,1	6,6	7,5
albúmina (g/dl)	2,5	1,9	2,9	2,3	2,6	1,6	2
globulinas (g/dl)	6,7	5,1	5,5	5	4,5	5	5,5
relación album/globul.	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,3	0,4
GPT (U/l)	20	66	73	28	50	45	33
GOT (U/l)	72	120	106	36	34	34	49
FAL (U/l)	64	109	68	134	155	33	217
densidad urinaria	1.037	1.038	1.038	1.028	1.035	1.028	1.020
proteinuria (mg/dl)	-	163	447	249	195	219	155
creatininuria(mg/dl)	148	272	80	168	220	115	67
relación prot./creat.	1,7	0,6	5,6	1,5	0,9	1,9	2,3
peso (kg)	23,8	24,3	22	25,3	26,1	22,3	26
carga parasitaria	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)

Presentó altibajos durante el tratamiento pero en la actualidad evoluciona favorablemente.

debería ofrecer una alta eficacia (aún para cepas resistentes), baja toxicidad, bajo costo, disponibilidad y vía de administración oral o tópica <sup>5</sup>, por lo cual se considera necesario continuar con estudios en la misma línea o con fármacos similares que ayuden a controlar esta enfermedad que afecta no solamente a las mascotas, sino que también pone en riesgo la salud humana en las comunidades endémicas.

En la actualidad no existe ningún tratamiento que permita la curación parasitológica definitiva, por lo cual cualquier protocolo terapéutico debería perseguir

como objetivos el control de los signos clínicos y de las alteraciones clínico-patológicas (para lograr pacientes asintomáticos), la mejoría de su estado inmunológico (para evitar las recaídas), la disminución de la carga parasitaria y, por ende, la reducción de la oferta para el vector transmisor de esta enfermedad.

Existen más de 20 fármacos con cierta actividad *in vivo* o *in vitro* frente a *Leishmania infantum*, pero muy pocos resultan realmente eficaces y/o están disponibles en el mercado <sup>2</sup>. En este sentido, la mayoría de los objetivos enunciados se pueden lograr con combinaciones que logren, al menos, controlar la progresión de la enfermedad.

El tratamiento farmacológico de caninos afectados con leishmaniosis visceral en nuestra región representa uno de los grandes desafíos para la medicina veterinaria, dada la dificultad que implica el acceso a determinados fármacos por su elevado costo o por la falta de evidencias acerca de su real potencial, además del riesgo que representa el uso de algunos de ellos en la aparición de cepas resistentes de *Leishmania sp.*

Ninguno de los fármacos utilizados en la actualidad puede garantizar la cura parasitológica a pesar de la mejoría que generan y casi todos los regímenes terapéuticos tienen una alta tasa de recaída en diferentes momentos. Como se mencionó anteriormente, en las

**Tabla 9.** Macho, labrador retriever, 2 años de edad. EC IIB (LeishVet).

paciente 9	2018	
	10-03	16-05
eritrocitos (mill/mm <sup>3</sup> )	5,87	8,11
hematocrito (%)	38	51
hemoglobina (g/dl)	12,4	16,8
leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	9.700	16.500
plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	180	226
urea (g/l)	0,49	0,43
creatinina (mg/dl)	1	1,3
proteínas totales (g/dl)	6,4	7,2
albúmina (g/dl)	2,7	3,3
globulinas (g/dl)	3,7	3,9
relación album/globul.	0,7	0,8
GPT (U/l)	17	44,4
GOT (U/l)	47	29,6
FAL (U/l)	409	176
densidad urinaria	1.016	1.051
proteinuria (mg/dl)	49	72
creatininuria(mg/dl)	200	151
relación prot./creat.	0.25	0.48
peso (kg)	38,1	39
carga parasitaria	(++)	(+)

Mostró mejoría clínica al inicio del tratamiento, pero luego del segundo encuentro no regresó a la consulta.

zonas endémicas y con recursos limitados, las drogas comúnmente utilizadas para complementar el tratamiento con allopurinol son costosas y no se recomiendan para uso veterinario.

A pesar de lo expuesto, la evaluación del éxito en el tratamiento de la leishmaniosis visceral canina desde la perspectiva individual de un paciente puede ser errónea, ya que también debe ser valorada desde el punto de vista epidemiológico, partiendo de la implicancia del control de la enfermedad en un animal para el medio donde vive.

Para lograr tal objetivo se necesitan programas de control y de educación de la población, que ayuden a cambiar la visión individualista del problema hacia un enfoque comunitario, que apunte y realce el valor de la interrupción de la transmisión de la enfermedad, independientemente del resultado clínico.

Si bien la falla terapéutica en el esquema analizado puede deberse a múltiples factores como la ausencia de cooperación de los propietarios o responsables, o a la inexistencia de alternativas farmacológicas para cada caso particular, de acuerdo a la estadificación clínica y, pese a que es necesaria una casuística más numerosa y mayores tiempos de ensayo, los resultados permiten inferir que este protocolo conduce a una mejoría clínica y de laboratorio, con disminución de la carga parasitaria en el corto plazo, aún en pacientes que por su estado sanitario no serían contemplados para la utilización de estas drogas, y que esto, sumado a un riguroso seguimiento clínico y de laboratorio, puede resultar beneficioso incluso a largo plazo en el control epidemiológico.

Las implicaciones pueden ser múltiples y la corrección de los factores intervinientes en el desarrollo de la enfermedad deben ser los objetivos a establecer para

**Tabla 10.** Hembra, raza indefinida, 8 años de edad. EC IIB (LeishVet).

paciente 10	2016		2017		2018
	01-11	04-12	06-03	11-04	22-03
eritrocitos (mill/mm <sup>3</sup> )	5.240	5.450	5.350	5.750	5.320
hematocrito (%)	33	35	35	38	33
hemoglobina (g/dl)	9.7	10	9.8	10.7	10.4
leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	5.000	5.800	6300	4500	8500
plaquetas (miles/mm <sup>3</sup> )	204	268	270	261	252
urea (g/l)	0.35	0.24	0.29	0.25	0.4
creatinina (mg/dl)	0.8	1.0	1.2	1.8	0.9
proteínas totales (g/dl)	8.1	9.5	10.8	8.9	8.9
albúmina (g/dl)	2	2.3	3.3	3.0	1.3
globulinas (g/dl)	6.1	7.2	7.5	5.9	7.6
relación album/globul.	0.3	0.3	0.4	0.5	0.2
GPT (U/l)	66	40.8	21.8	96.8	31.8
GOT (U/l)	72.8	47.4	33.4	93.2	66.2
FAL (U/l)	51.9	102.6	364.3	68.4	121
densidad urinaria	1028	1008	1020	1060	1025
proteinuria (mg/dl)	47.9	26.2	163.8	80.7	40
creatininuria(mg/dl)	160	96	70	520	118.4
relación prot./creat.	0.29	0.27	2.34	0.2	0.34
peso (kg)	13.3	14.25	14	13.5	12.3
carga parasitaria	(+)	(-)	(+++)	(++)	(+)

Continúa con el tratamiento. Presentó altibajos en el transcurso del protocolo pero en la actualidad evoluciona favorablemente.

lograr el mejoramiento de los protocolos aplicados en nuestra región.

**Agradecimientos.** A los doctores J.A. Cao por su ayuda en la exploración clínica de los pacientes y toma de muestras; O. Amarilla por efectuar los análisis bioquímicos y A.E. Mouchard por su colaboración en la toma de muestras.

## REFERENCIAS

1. **Baneth G, Shaw SE.** 2002. Chemotherapy of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol* 106: 315-324.
2. **Cortadellas O.** 2016. Tratamiento de la leishmaniosis canina. En: *La leishmaniosis canina, una visión práctica*, Ed. Sastre-Molina, Barcelona. p. 75-91.
3. **Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G.** 2000. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80: 1523-1631.
4. **Gómez OP.** 2004. Tesis doctoral: *Estudio de un nuevo tratamiento de la leishmaniosis canina. Valoración del efecto inmunomodulador de la domperidona*, Facult. Vet. Univ. Zaragoza, <https://zaguan.unizar.es>, 212 p.
5. **González LM, Vélez ID.** 2006. Tratamiento con miltefosina de la leishmaniosis cutánea diseminada. *Biomedica* 26: 13-16.
6. **Maddison JE, Page SW, Church DB.** 2008. *Small animal clinical pharmacology*, 2nd. ed., Elsevier-Saunders, Edimburg, London, 589 p.
7. **Martínez PP, Martínez IR, Méndez PP.** 2012. Caracterización de la función renal en perros. *Rev Med Vet* 23: 73-82.
8. **Matera L et al.** 2000. Individual and combined effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and

- prolactin on maturation of dendritic cells from blood monocytes under serum-free conditions. *Immunology* 100: 29-36.
9. **Matera L, Mori M.** 2000. Cooperation of pituitary hormone prolactin with interleukin-2 and interleukin-12 on production of interferon-gamma by natural killer and T cells. *Ann N Y Acad Sci* 917: 505-513.
  10. **Matera L, Mori M, Geuna M, Buttiglieri S, Palestro G.** 2000. Prolactin in autoimmunity and antitumor defense. *J Neuroimmunol* 109: 47-55.
  11. **Noli C, Auxilia ST.** 2005. Treatment of canine old world visceral leishmaniasis: A systematic review. *Vet Dermatol* 16: 213-232.
  12. **Paltrinieri S et al.** 2010. Guidelines for diagnosis and clinical classification of Leishmaniasis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 236: 1184-1191.
  13. **Plevraki K et al.** 2006. Efectos del tratamiento con allopurinol en la progresión de la nefritis crónica en la leishmaniosis canina. *J Vet Intern Med* 20: 228-233.
  14. **Robledo SM, Puerta JA, Muñoz DL, Guardo M, Vélez ID.** 2006. Eficacia y tolerancia de la pentamidina en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea producida por *Leishmania panamensis* en Colombia. *Biomédica* 26: 188-193.
  15. **Rougier S et al.** 2008. Eficacia de diferentes regímenes de tratamiento de marbofloxacino en la leishmaniosis visceral canina: un estudio piloto. *Vet Parasitol* 153: 244-254.
  16. **Rovensky J et al.** 1995. Effect of domperidone-induced hyperprolactinemia on selected immune parameters in healthy women. *Arch Immunol Ther Exp* 43: 221-227.
  17. **Solano GL et al.** 2011. Leishvet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasit Vectors* 4: 86.
  18. **Soto J, Soto P.** 2006. Miltefosina oral para el tratamiento de la leishmaniasis. *Biomédica* 26: 194-206.
  19. **Soto J, Soto P.** 2006. Estado actual y futuro de la terapia anti-leishmaniásica en Colombia. *Biomédica* 26: 207-217.
  20. **Torres M et al.** 2011. Long term follow-up of dogs diagnosed with leishmaniosis (clinical stage II) and treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *The Vet Journ* 188: 346-351.
  21. **Torres M et al.** 2016. Adverse urinary effects of allopurinol in dogs with leishmaniasis. *J Small Anim Pract* 57: 299-304.
  22. **Travi BL.** 2014. Ethical and epidemiological dilemmas in the treatment of dogs for visceral leishmaniasis in Latin America. *Biomédica* 34: 7-12.