

Transformando la leishmaniosis canina: eficacia clínica y cambios clinicopatológicos tras terapia combinada con alopurinol y antimonio de meglumina a corto plazo

MARTELES ARAGÜÉS D. QUÍLEZ P. GUALLAR D. LEBRERO M. E. FERNÁNDEZ A. VERDE M. VILLANUEVA-SAZ S.

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Resumen del Trabajo

El estudio evaluó la respuesta clinicopatológica al tratamiento combinado de alopurinol y antimonio de meglumina durante cuatro semanas en perros con leishmaniosis canina. Un grupo de 10 perros recibió alopurinol (10 mg/kg por vía oral dos veces al día) y antimonio de meglumina (50 mg/kg por vía subcutánea una vez al día). Las evaluaciones semanales incluyeron pruebas bioquímicas, pruebas hematológicas y pruebas serológicas (títulos de anticuerpos y dilución seriada) durante el tratamiento y hasta cuatro semanas después de su finalización, así como valoración de concentraciones de inmunocomplejos circulantes.

Se observó un descenso significativo de los títulos de anticuerpos durante el tratamiento, así como diferencias significativas entre las tomas de las diluciones seriadas. Se vieron en algunos casos reducciones de los inmunocomplejos circulantes a lo largo de las semanas de tratamiento, y también correlaciones negativas entre estos niveles de inmunocomplejos y las proteínas totales, así como entre los niveles de inmunocomplejos y las gammaglobulinas. Se observó la tendencia rápida a la normalización de las concentraciones séricas de ciertas proteínas de fase aguda como proteína C reactiva, gammaglobulinas y también albúmina y proteínas totales.

En este estudio se observa que los cambios prematuros en los títulos de anticuerpos y las concentraciones de los inmunocomplejos circulantes pueden facilitar el seguimiento de la efectividad del tratamiento y de la enfermedad. Estudios con un mayor número de casos son necesarios.

Introducción

La leishmaniosis canina (LCan) es una enfermedad zoonótica grave con alta prevalencia en la cuenca mediterránea, causada por el protozoo *Leishmania infantum* y transmitida por la picadura de flebótomos infectados. Los signos clínicos tradicionales son inespecíficos e incluyen pérdida de peso, linfadenopatía, esplenomegalia y lesiones cutáneas, así como anomalías clinicopatológicas como anemia, trombocitopenia y afección renal [1].

Los perros infectados clínicamente sanos desarrollan una respuesta Th1 robusta, que detiene la multiplicación del parásito y promueve su eliminación intracelular. Sin embargo, los perros enfermos muestran principalmente una respuesta Th2, que provoca inmunosupresión y proliferación del parásito [2]. Los antígenos de *Leishmania* y los anticuerpos IgG inespecíficos permanecen en el torrente sanguíneo, formando complejos inmunocirculantes (CIC), que se depositan en el endotelio de diversos órganos provocando graves daños orgánicos [2,3]. Estudios recientes han demostrado que la medición de CIC puede servir como biomarcador a la hora de evaluar el progreso de la enfermedad [2].

El tratamiento más común de la leishmaniosis canina es la combinación de antimonio de meglumina y

alopurinol o miltefosina y alopurinol durante cuatro semanas, seguida de la administración de alopurinol durante de al menos seis meses a un año [2]. Estudios recientes indican una reducción significativa de los anticuerpos contra *L. infantum* medidos en perros tratados mediante una prueba ELISA de dilución sérica tras 30 días de tratamiento, asociada a una mejoría clínica [4].

Este estudio evalúa la respuesta clinicopatológica temprana al tratamiento con una combinación de alopurinol y antimonio de meglumina en 10 perros con leishmaniosis canina durante 4 semanas; valorando la utilidad de medición de parámetros como las concentraciones de CIC, la evolución serológica, CRP y el perfil del proteiograma junto con las concentraciones de las proteínas.

Material y métodos

Un grupo de 10 perros diagnosticados de leishmaniosis en clínica recibió alopurinol (10 mg/kg po BID) y antimonio de meglumina (50 mg/kg sc SID). Las evaluaciones semanales incluyeron pruebas bioquímicas, pruebas hematológicas y pruebas serológicas (títulos de anticuerpos, dilución seriada y concentración de CIC durante el tratamiento y hasta cuatro semanas después de su finalización).

El ELISA para detección de anticuerpos anti-Leishmania se llevó a cabo según las indicaciones descritas previamente [5]; y el ELISA cuantitativo para la medición de los niveles de anticuerpos circulantes siguiendo las instrucciones del fabricante (Kit ELISA para CIC canino, BlueGene Biotech, China).

Los datos se procesaron mediante SPSS Statiscs V29 (IBM, Chigago., IL USA. Observando una distribución no normal (Shapiro-Wilk), se estudiaron con la prueba no paramétrica del test de Friedman. La correlación entre IC y los diferentes parámetros analíticos en las diferentes tomas se realizó con el test no paramétrico rho de Spermann.

Resultados

Se observaron diferencias significativas en las concentraciones de albúmina y gammaglobulinas de algunas tomas, siendo especialmente relevante el descenso significativo de la concentración de gammaglobulinas entre la primera toma (PRE) y la última (S4), y la segunda toma (S1) y la última toma (S4); así como las diferencias significativas en los niveles de albúmina entre la toma PRE y la S3, y entre la toma PRE y la S4. Así mismo, si observamos la evolución del ratio A:G, se observan diferencias significativas entre las tomas (PRE y S3, PRE y S4) viéndose un aumento del ratio a medida que se produce el descenso de las globulinas.

Se observa como la media de CRP aumenta hasta la segunda semana de tratamiento para luego descender. En 3 pacientes este descenso implicó una estabilización del parámetro dentro de rango.

En la serología el título de anticuerpos (título/1:800) disminuyó de manera significativa desde la semana previa al tratamiento (PRE) hasta la Semana 4 ($p < 0.001$ en todos los casos). La dilución seriada mostró variaciones significativas entre la semana 4 y las semanas 2, PRE, y semana 1 ($p = 0.004$, $p = 0.000$, y $p = 0.000$). Se observó una diferencia significativa entre la semana 3 y la semana 1 ($p=0.047$). Se observaron disminuciones de las concentraciones de CIC en algunos casos y correlación entre los niveles de CIC y las concentraciones de globulinas.

Discusión

Las diferencias observadas en las concentraciones de albúmina y gammaglobulinas, observándose un descenso significativo de las gammaglobulinas y un ascenso de la albúmina, pueden relacionarse con la evolución positiva de la enfermedad. Los niveles de albúmina en perros con leishmaniosis son un indicador de la severidad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. En otros estudios se observaron perros con hipoalbuminemia y una dis-

minución en el porcentaje de perros con esta alteración durante tratamiento [6].

La CRP aumentada ha sido relacionada con la respuesta inflamatoria desarrollada a consecuencia de la enfermedad [7]. Se ha observado que asciende hasta que la medicación consigue controlar la infección para luego descender según avanza el tratamiento y la estabilización del paciente. En nuestro estudio, tres de los ocho pacientes consiguieron estabilizar la CRP y cuatro disminuyeron su valor sin alcanzar el rango normal. En otra investigación de 6 meses de duración un grupo de perros que recibió antimonio de meglumina y alopurinol normalizó la CRP en la mayoría de los perros, excepto en dos de cada grupo [6].

En otros estudios se demuestra un marcado descenso de los anticuerpos leishmania-específicos relacionados con la mejora clínica del animal tratado después de 30 días, utilizando un método de dilución seriada ELISA [4], aunque en estudios anteriores se argumentó que la serología no era útil a corto plazo [8]. En nuestro caso, se han visto variaciones significativas en el título de anticuerpos mediante ELISA cuantitativo en las primeras 4 semanas de tratamiento y también en la dilución seriada, lo que indica una variación cuantificable en las primeras semanas de tratamiento que puede aportar información sobre la eficacia del mismo y la evolución de la enfermedad en los estadios más tempranos.

Uno de los principales mecanismos inmunitarios implicados en el desarrollo de los signos clínicos de la leishmaniosis en el perro es la formación y el depósito de inmunocomplejos formados por la combinación de proteínas del parásito y anticuerpos anti-Leishmania de los tipos IgG e IgM en distintos tejidos y órganos. En este estudio se realizó la cuantificación de los niveles de CIC asociados con la enfermedad, observando en algunos casos reducciones de CIC a lo largo de las semanas de tratamiento, aunque las diferencias no fueron significativas. En estudios recientes, se ha observado una relación de la disminución de este parámetro asociada con la evolución clínica positiva [5], posiblemente en nuestro caso se hubiera necesitado de un número mayor de perros y más tiempo para observar diferencias significativas.

Conclusiones

En este estudio a corto plazo de tratamiento con la combinación de antimonio de meglumina con alopurinol se observa la tendencia rápida a la normalización de las concentraciones séricas de ciertas proteínas de fase aguda como proteína C reactiva, gammaglobulinas y también albúmina y proteínas totales. Se demostró efectivo y seguro para controlar la enfermedad a corto plazo viéndose cambios en la reducción del título anticuerpos y en la reducción de

inmunocomplejos circulantes. Estos cambios prematuros en los títulos de anticuerpos y las concentraciones de CIC pueden facilitar el seguimiento de la efectividad del tratamiento y de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. SOLANO-GALLEGO L, KOUTINAS A, MIRÓ G. ET AL. *Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis*. Veterinary Parasitology [Internet]. 2009 [citado 30 Ago 2025]; 165:1–18. Disponible en: doi: 10.1016/j.vetpar.2009.05.022
2. SARQUIS J, PARODY N, MONTOYA A. ET AL. *Clinical validation of circulating immune complexes for use as a diagnostic marker of canine leishmaniosis* Front. Vet. Sci., [Internet]. 2024 [citado 29 Ago 2025]; 12, 30. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1368929>
3. DE JONG MK, RAPPOLDT A, BROERE F, PIEK CJ. *Survival time and prognostic factors in canine leishmaniosis in a non-endemic country treated with a two-phase protocol including initial allopurinol monotherapy*. Parasit Vectors [Internet]. 2023 [citado 29 Ago 2025];16:163. Disponible en: doi: 10.1186/s13071-023-05777-2
4. SOLANO-GALLEGO L, DI FILIPPO L, ORDEIX L. ET AL. *Early reduction of Leishmania infantum-specific antibodies and blood parasitemia during treatment in dogs with moderate or severe disease*. Parasites Vectors [Internet]. 2016 [citado 29 Ago 2025]; 9, 235. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1519-0>
5. VILLANUEVA-SAZ S, MARTELES D, ORTUÑEZ Á. ET AL. *Absence of specific humoral response in three dogs with clinical leishmaniosis*. Acta Vet Scand [Internet]. 2025 [citado 30 Ago 2025]; 67, 31. Disponible en:<https://doi.org/10.1186/s13028-025-00814-9>
6. DAZA GONZÁLEZ MA, FRAGÍO ARNOLD, C, FERMÍN RODRÍGUEZ M. ET AL. *Effect of two treatments on changes in serum acute phase protein concentrations in dogs with clinical leishmaniosis*. Veterinary journal [Internet]. 2019a [citado 30 Ago 2025];245, 22–28. Disponible en:<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.020>
7. PIERANTOZZI M, ROURA X, PALTRINIERI S. ET AL. *Variation of proteinuria in dogs with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate and allopurinol: a retrospective study*. J Am An Hosp Ass [Internet]. 2013[citado 30 Ago 2025]; 49(4), 231–236. Disponible en:<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5840>
8. MATEO M, MAYNARD L, VISCHER C. ET AL. *Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis*. Parasitol Res [Internet]. 2009[citado 30 Ago 2025];105:155–62. Disponible en:DOI:10.1007/s00436-009-1375-3