



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Actualización del manejo terapéutico de la insuficiencia renal en perros con leishmaniosis

Updating the therapeutic management of renal failure in dogs with leishmaniasis

Autor/es

Gema Ruiz Berdión

Director/es

Faustino Manuel Gascón Pérez

Facultad de Veterinaria

2016

Índice

Resumen	1
Abstract	2
1. Introducción	3
2. Cuadro clínico	
3. Insuficiencia renal en perros con leishmaniosis	3
3.1 Valoración del daño renal en perros con sospecha de enfermedad glomerular	6
3.2 Terapia estándar de enfermedad glomerular en perros	7
3.3 Tratamiento inmunosupresor de los perros con enfermedad glomerular en presencia de un diagnóstico patológico (biopsia)	9
3.3.1 Opciones de medicamentos para el tratamiento inmunosupresor de la enfermedad glomerular en perros	10
3.3.2 La elección de un protocolo de inmunosupresores para perros la enfermedad glomerular	13
3.3.3 Protocolos para enfermedad glomerular hiperaguda, rápidamente progresiva o ambas	13
3.3.4 Protocolos para enfermedad glomerular estable, lentamente progresiva o ambas	14
3.3.5 Seguimiento de la terapia inmunosupresora	15
3.3.6 Criterios para evaluar la eficacia del tratamiento	15
3.3.7 Mejoría o estabilización de la función renal	16
3.3.8 La finalización de la terapia inmunosupresora	18
3.4 Tratamiento inmunosupresor de los perros con enfermedad glomerular en ausencia de un diagnóstico patológico (biopsia).....	19
3.5 Tratamiento de perros con serología positiva a enfermedad infecciosa y enfermedad glomerular	19
4. Productos terapéuticos utilizados en perros con leishmaniosis	21
4.1 Alopurinol	21

4.2 Salen antimoniales	22
4.3 Miltefosina	24
4.4 Anfotericina B	25
4.5 Marbofloxacina	26
4.6 Domperidona	27
5. Supuestos clínicos	27
6. Conclusiones	30
7. Valoración personal	31
8. Agradecimientos	32
9. Bibliografía	33

Actualización del manejo terapéutico de la insuficiencia renal en perros con leishmaniosis

Resumen

Los trastornos renales son una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en la leishmaniosis canina. El depósito de inmunocomplejos a nivel del glomérulo renal genera una glomerulonefritis que en sus inicios puede ser reversible pero a medida que la enfermedad avanza se instaura una enfermedad renal grave.

Nos planteamos en este trabajo si en los animales con lesión renal avanzada debida al depósito de inmunocomplejos en el tejido renal, a la vez que tratamos la leishmaniosis, puede ser interesante buscar un control del depósito de inmunocomplejos con el uso de inmunosupresores, y así controlar la evolución de la lesión.

Se debe estudiar la enfermedad renal de cada paciente para elegir el protocolo más adecuado en función del grado de insuficiencia renal; que deberá ser usado en combinación con la terapia estándar de la enfermedad renal. La eficacia puede ser evaluada por el impacto del tratamiento en la proteinuria, la función renal y la concentración de albúmina.

Respecto al tratamiento de la leishmaniosis canina nos centraremos en casos en el estadío III o IV de insuficiencia renal; porque en los estadíos I y II utilizando protocolos que combinan alopurinol/antimonato de meglumina/miltefosina/domperidona, se obtiene una mejoría de los animales en un porcentaje elevado (90%).

En casos de estadíos III y IV de insuficiencia renal, utilizando solo alopurinol, conseguimos alargar la vida de los animales, tratando de forma simultánea la insuficiencia renal. Si optamos por el uso de domperidona sola los resultados son aún más espectaculares, mejorando el cuadro clínico de la insuficiencia renal y reduciendo el título de anticuerpos en suero.

Cuando se tratan animales afectados de leishmaniosis, con un grado de insuficiencia renal en estadíos II y III lo más prudente es iniciar el tratamiento evitando los leishmanicidas, con alopurinol y/o domperidona; el uso de inmunosupresores simultáneamente para controlar la evolución de la lesión renal puede ser interesante, y es este trabajo hemos revisado estos aspectos proponiendo varios protocolos en base a unas cuestiones planteadas desde nuestra experiencia en el manejo de perros con leishmania.

Updating the therapeutic management of renal failure in dogs with leishmaniasis

Abstract

Renal failure is one of the most common clinical manifestations in canine leishmaniasis. The immune complex deposition in the renal glomeruli generates a glomerulonephritis that initially may be reversible but as the disease progresses severe kidney disease is established.

We consider in this work whether in animals with renal lesion advanced due to immune complex deposition in renal tissue, while we treat leishmaniasis, may be interesting to look for a control immune complex deposition with the use of immunosuppressants, and thus control the evolution of the injury.

Must be study the renal disease each patient to choose the most appropriate protocol depending on the degree of renal failure; which it should be used in combination with standard therapy of kidney disease. The effectiveness can be evaluated by the impact of treatment on proteinuria, renal function and the albumin concentration.

Regarding treatment of canine leishmaniasis cases we will focus on in stage III or IV renal failure; because in stages I and II using protocols that combine allopurinol/meglumine antimoniate/miltefosine/domperidone, an improvement of animals is obtained in a high percentage (90%).

In cases of stages III and IV of renal failure, using only allopurinol, we managed to extend the life of animals, simultaneously treat to kidney failure. If we choose domperidone alone the results are even more spectacular, improving the clinical sings of renal failure and reducing antibody titer in serum.

When animals infected with leishmaniasis are treated with renal failure in stages II and III it is prudent to initiate treatment avoiding leishmanicidas with allopurinol and/or domperidone; the use of immunosuppressants simultaneously to control the development of renal injury can be interesting, and this work we have reviewed these questions by proposing several protocols based on some questions raised from our experience in handling dogs with leishmania.

1. Introducción

Las manifestaciones clínicas son muy amplias y variables debido a los diferentes tipos de respuesta inmune que existen en el perro y a la multiplicidad de los mecanismos patogénicos.

Leishmania infantum causa en los perros una infección crónica que puede presentarse de forma subclínica o como una enfermedad leve autolimitante hasta una enfermedad moderada o grave que puede causar la muerte del perro.

Por estos motivos el pronóstico es muy variable y el protocolo terapéutico puede no ser el mismo (Solano-Gallego et al., 2009).

2. Cuadro clínico

- Alteraciones sistémicas (Pumarola et al., 1991)
- Trastornos gastrointestinales (Ferrer et al., 1991; Adamama Moraitou et al., 2007).
- Trastornos renales (Koutinas et al., 1999; Zatelli et al., 2003; Miró y Solano-Gallego, 2012).
- Trastornos neurológicos (Sakamoto et al., 2013).
- Trastornos respiratorios (Koutinas et al., 1999; Miró y Molina, 2006).
- Trastornos locomotores (Wolschrijn et al., 1996; McConkey et al., 2002; Santos et al., 2006; Manna et al., 2009).
- Alteraciones de laboratorio (Rallis et al., 2005; Petanides et al., 2008; Assis et al., 2010).

(Solano-Gallego, 2013; Miró-Corrales et al., 2012).

3. Insuficiencia renal en perros con leishmaniosis

La glomerulonefritis comprende un proceso de proliferación de células glomerulares y un engrosamiento de las paredes de los capilares. Se produce por mecanismos inflamatorios que alteran la estructura y función de la membrana de filtración glomerular; se produce el depósito de inmunocomplejos circulantes, que activan el complemento y atraen neutrófilos, radicales libres y se estimula la cascada de la coagulación, se produce una activación plaquetaria y se depositará fibrina; todo esto provocará lesión glomerular.

La insuficiencia renal crónica es la pérdida lenta e irreversible por la reducción del número de nefronas funcionales consecutiva a lesiones anatómicas que se han ido agravando progresivamente. Está

caracterizada por el funcionamiento del 25% o menos de las nefronas, es irreversible y tiene cuatro estadíos clínicos.

Las nefronas se van perdiendo paulatinamente y va sacando los mecanismos de compensación que tienen consecuencias negativas. Ponerlos en marcha supone un desgaste y una vez la IRC es visible el riñón estará muy deteriorado.

- **Estadios clínicos de la IRC**

FASE I o de compensación

- Disminución de la función renal al 50%.
- No hay signos clínicos.
- Proteinuria leve.

FASE II o de Retención compensadora

- Pérdida del 50% al 70% de la función renal.
- Signos clínicos: PU/PD, anorexia, vómitos.
- Isosteinuria, proteinuria.
- Azotemia, anemia normocítica normocrómica.

FASE III o de Descompensación

- Nefronas > 75% afuncionales
- PU/PD, vómitos, diarreas, deshidratación, infecciones secundarias
- Isostenuria y proteinuria
- Azotemia grave, hipocalcemia, hiponatremia

FASE IV o de Síndrome urémico

- Se agravan los signos de la fase III. La esperanza de vida es muy pobre. Realizar hemodiálisis.
- Hipotermia, deshidratación, úlceras urémicas, coma urémico, shock.
- Oliguria → Anuria → Diálisis/Transplante/Muerte o eutanasia

(Verde-Arribas, 2014).

El fallo renal es la mayor causa de mortalidad en perros con leishmaniosis. Está presente en el 50% de los perros con leishmaniosis, pero histológicamente la nefropatía está presente en el 100% de los casos. (Costa et al., 2003; Zatelli et al., 2003). Un diagnóstico temprano permite ajustar mejor el tratamiento y

en consecuencia tener un mejor pronóstico pero es complicado detectar la enfermedad renal crónica en estadios tempranos.

Inicialmente los perros con leishmaniosis tienen proteinuria sin azotemia, que después progresan la enfermedad glomerular, azotemia y lesiones tubulointersticiales, y finalmente insuficiencia renal (Cortadellas et al., 2008).

Una vez que el flebotomo inocula la *Leishmania* en la piel del perro, el parásito es fagocitado por los macrófagos dérmicos y desencadena una respuesta inmunitaria-inflamatoria local de tipo innato, no específica. La infección local se extiende hasta el nódulo linfático regional. En la gran mayoría de perros, la respuesta es efectiva en el control de la infección.

Los complejos inmunitarios, formados por inmunoglobulinas (IgG, IgM) y antígeno de *Leishmania* o autoantígenos (histonas) circulan y acaban por depositarse en puntos especiales de la circulación sanguínea como son los glomérulos, causando glomerulonefritis que causa proteinuria grave que puede llevar un síndrome nefrótico e incluso puede progresar a una nefritis que provoque insuficiencia renal muy grave (Ferrer y Roura, 2010).

A pesar de la alta prevalencia de la patología renal encontrar azotemia es difícil; sólo es evidente cuando la mayoría de las nefronas están afectadas y progresan la enfermedad renal. Glomerulonefritis y tubulonefritis intersticial son los hallazgos más comunes, en cambio la amiloidosis es muy raro de encontrar (Costa et al., 2003; Zatelli et al 2003).

La glomerulonefritis está comúnmente asociada al depósito de inmunocomplejos y es principalmente membranoproliferativa y/o mesangioproliferativa (Plevraki et al., 2006).

(Solano-Gallego et al., 2009)

También se han descrito otro tipo de patrones histológicos.

- **Lesiones histopatológicas**

Las lesiones glomerulares que se desarrollan durante la infección por leishmania pueden clasificarse histológicamente como:

- Anormalidades menores
- Glomerulonefritis focal y segmentaria
- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Glomerulonefritis mesangial proliferativa
- Glomerulonefritis membranosa
- Nefrosis crónica

- Cambios intersticiales

(Zatelliet al., 2003).

La presencia de lesión renal es en nuestra experiencia el factor limitante del éxito del tratamiento de la leishmaniosis canina, y empeora notablemente el pronóstico, haciendo que el tratamiento de estos casos sea un reto para el clínico como veremos a lo largo de este trabajo.

3.1 Valoración del daño renal en perros con sospecha de enfermedad glomerular

(Littman et al., 2013).

Las glomerulopatías primarias son nefropatías que surgen de la participación de glomérulos en los procesos que inician la lesión renal, independientemente de su mecanismo patológico, mientras que los cambios glomerulares secundarios se producen después de los túbulos renales o hay daño en toda la nefrona.

La proteinuria está asociada a lesiones glomerulares en perros, pero no es siempre atribuible a daño renal, mucho menos glomerular. En consecuencia, cuando se detecta proteinuria, primero se deben evaluar para determinar su importancia clínica; con frecuencia es la identificación de la proteinuria renal persistente la que causa una sospecha de enfermedad glomerular.

Habrá diagnósticos adicionales para perros con sospecha de enfermedad glomerular asociados con una alto UPC (ratio proteína/creatinina urinaria) o proteinuria progresiva, hipertensión, hipoalbuminemia y /o azotemia.

Si alguna de las complicaciones anteriores existe: completar el examen con ecografía abdominal, radiografía torácica (por ejemplo, la búsqueda de la infiltración, derrame, etc.) Realizar una evaluación completa para enfermedades infecciosas.

Se recomienda biopsia renal, especialmente si la proteinuria es sustancial (UPC es > 3.5), que no responde al tratamiento o progresiona a pesar de un tratamiento estándar.

Una medición de la presión arterial elevada fiable, pruebas de sangre y orina (incluyendo plaquetas), perfil bioquímico. Análisis de orina (UPC, por lo menos 2 lecturas). Cuanto mayor es la magnitud de la proteinuria, más seguro es que haya una enfermedad glomerular presente y, por lo tanto, que se repitan las determinaciones UPC; son innecesarios para verificar la presencia de enfermedad glomerular cuando la magnitud de la proteinuria es

grande. Sin embargo, las evaluaciones del UPC se realizan para establecer una estimación fiable de la magnitud de la proteinuria como una línea de base para la comparación con los valores posteriores para evaluar la respuesta al tratamiento. Cuando la magnitud de la proteinuria es grande, día a día hay variaciones en los valores del UPC, por lo que es necesario promediar los valores obtenidos en varios días para obtener una estimación fiable.

La búsqueda de enfermedades infecciosas debe guiarse por el juicio clínico. Los veterinarios deben ser conscientes de la particular las enfermedades infecciosas en cada zona, incluidos los casos en que puede haber vivido o viajado anteriormente, y actuar en consecuencia.

La evaluación de resultados de la biopsia renal es de máxima prioridad, debe ser realizado por personal experimentado. Los perros con sospecha de enfermedad glomerular son susceptibles de beneficiarse al máximo de una biopsia renal antes que la enfermedad haya progresado hasta una etapa avanzada. La fibrosis secundaria y nefritis intersticial pueden enmascarar la enfermedad glomerular original. En estadios avanzados el riesgo de complicaciones de la biopsia asociada (por ejemplo, sangrado) aumenta. Antes de realizar el procedimiento la hipertensión y la coagulación deben ser controladas adecuadamente (Littman et al., 2013).

3.2 Terapia estándar de enfermedad glomerular en perros (Brown et al., 2013).

Antes de centrarnos en el control de la lesión renal en perros con leishmaniosis revisaremos brevemente la terapia estándar de la enfermedad glomerular en perros, puesto que en el caso de pacientes con leishmaniosis hay que seguirla además del tratamiento específico de la leishmania, aunque no va a ser nuestra principal línea de revisión en este trabajo, que se centrará en cómo podemos intentar que no se desarrolle o evolucione la lesión glomerular y como los leishmanicidas, en caso de utilizarlos, podrían afectar a la misma.

El objetivo es proporcionar la gestión de la enfermedad glomerular independientemente de la causa. Las recomendaciones se dirigen a la evaluación y tratamiento de la proteinuria, la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la modificación de la ingesta alimentaria, con la consideración de esos nutrientes con efectos renales, el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión sistémica, y la evaluación y administración del estado del volumen de fluidos corporales en los perros con enfermedad glomerular.

Estas recomendaciones deben ser vistas como parte de la base de la norma, o de rutina, en el cuidado de los perros con enfermedad glomerular.

- **Manejo de la hiperpotasemia**

El control de la hiperpotasemia puede lograrse mediante la reducción de la dosis de IECA o ARA II, interrumriendo la administración de espironolactona, administrar dietas con concentración reducida en potasio, o administrar un aglutinante de potasio intestinal (Segev G., et al 2010).

- **Inhibidores RAA**

Un IECA debe ser el tratamiento inicial para la mayoría de los perros con proteinuria. La dosis puede ser gradualmente aumentada para lograr el objetivo terapéutico. No obstante el uso de los inhibidores RAA debe hacerse con un seguimiento de la función renal. Si no se alcanza el objetivo la dosis puede incrementarse cada 4-6 semanas. Si el objetivo continúa sin conseguirse, el siguiente paso sería añadir un ARA.

- **La terapia dietética**

La nutrición juega un papel central en la gestión de enfermedades renales en la medicina veterinaria. En los perros, la magnitud de proteinuria y el grado de esta puede ser modificada con ajustes en la ingesta dietética. Existen dietas especiales con contenido reducido en sodio, específicas para perros con este tipo de patologías. La reducción de la ingesta de sal mejora la presión arterial (Brown SA et al., 2000).

- **Terapia antihipertensiva**

El tratamiento antihipertensivo debe ser individualizado. Independientemente del nivel inicial de la presión arterial, el objetivo del tratamiento debe ser disminuir significativamente la magnitud de la proteinuria (UPC <0,5 es el objetivo principal; UPC reducido en 50% o más si el objetivo principal no es alcanzable).

Si se identifica la hipertensión en un perro con enfermedad glomerular que no está siendo tratado con IECA o ARA, primero se le asigna el tratamiento de un IECA. La mayoría de los autores considera que la adición de un bloqueador de los canales de calcio (es decir, amlodipina), o un ARB, es la siguiente consideración (Peterson JC et al., 1995).

- **Terapia de fluidos y diurético**

En algunos casos puede estar indicado el tratamiento diurético con furosemida o espironolactona. La furosemida puede ser la primera droga de elección en perros con

edema pulmonar o hiperpotasemia y la espironolactona para perros con derrame pleural o abdominal.

La terapia de reemplazo de líquidos debe ser utilizada con precaución porque están predisuestos a la sobrecarga de líquidos. La fluidoterapia intravenosa está indicada para la estabilización hemodinámica del paciente. Coloides de plasma/albúmina no deben ser administrados únicamente sobre la base de la disminución de la presión oncótica, la concentración de albúmina en suero, o la concentración de proteína total, o para la movilización de edema. El punto final del tratamiento debe ser la respuesta del paciente al tratamiento. La administración de los coloides se debe considerar cuando el apoyo de fluidos cristaloides no ha corregido disfunción hemodinámica del paciente (Brown et al., 2013).

3.3 Tratamiento inmunosupresor de los perros con enfermedad glomerular en presencia de un diagnóstico patológico (biopsia) (Goldstein et al., 2013; Segev et al., 2013).

Cuando la enfermedad glomerular es consecuencia de un mecanismo impropio como en el caso de la leishmaniosis el uso de inmunosupresores puede ser interesante. Hasta la fecha, se dispone de datos sobre la eficacia y mejora de los resultados en pacientes humanos basados en el uso de inmunosupresores en pacientes con enfermedad glomerular. Como consecuencia de la World Small Animal Veterinary Association Renal Standardization Project (WSAVA-RSP) tiene disponibles el examen de las biopsias renales analizadas con técnicas avanzadas de imagen que permite un mayor conocimiento en las características morfológicas de la patología glomerular y la base para un mejor y más exigente sistema de clasificación para enfermedades glomerulares en los perros.

Cuando los riñones en la biopsia establecen evidencia de una enfermedad glomerular inmunomediada (como es el caso de la insuficiencia renal provocada en consecuencia de la leishmaniosis canina), el uso de la terapia inmunosupresora puede estar indicada.

La recomendación de iniciar terapia inmunosupresora se basa en la predicción de la supresión de respuesta humoral o mediada por células de inmunidad e la inflamación glomerular asociada; esta respuesta influirá favorablemente en la progresión, la gravedad, y el resultado clínico de la enfermedad. Actualmente, hay evidencias para predecir que la terapia influirá positiva o negativamente el resultado clínico a partir de patrones específicos de lesión

glomerular o actividad inmunológica. Aun así, las recomendaciones deben aplicarse con cautela en cada caso.

El tratamiento debe suspenderse o modificarse si no logra alcanzar los objetivos o si el tratamiento promueve efectos adversos. Antes de iniciar el tratamiento inmunsupresor se deberá realizar un estudio mediante PCR para identificar cualquier enfermedad infecciosa subyacente o concurrente.

Los criterios más importantes que implican inmunopatogenia en la enfermedad glomerular son la identificación de componentes del sistema inmune asociado con lesión patológica activa y permanente en el glomérulo que deben establecerse antes del uso de inmunomoduladores en la terapia. Lamentablemente, no son fácilmente identificables mediante serológica o marcadores periféricos o formas diagnósticas no invasivas. La evidencia debe venir del glomérulo en sí mismo y sólo es posible mediante biopsias renales (Goldstein et al., 2013; Segev et al., 2013).

3.3.1 Opciones de medicamentos para el tratamiento inmunsupresor de la enfermedad glomerular en perros

En ausencia de ensayos clínicos controlados sobre fármacos inmunsupresores realizados en perros con enfermedad glomerular de patogenia inmunomediada, no se recomienda ningún único fármaco. El uso y la selección de cualquier protocolo de inmunsupresión debe basarse en una comprensión de las acciones, los efectos adversos y el coste.

- Glucocorticoides

Los glucocorticoides tienen una base establecida en veterinaria; son agentes terapéuticos para muchas enfermedades inmunomediadas en los perros, pero se han evitado en gran medida en el tratamiento de la enfermedad glomerular. Probablemente se deriva de los efectos adversos característicos (relativos a las prestaciones) de estos agentes en los perros en comparación con los seres humanos y otras especies. En comparación con los tratamientos en los perros, el tratamiento de la enfermedad glomerular en los seres humanos a menudo depende del uso diario o pulsos de glucocorticoides. Esta diferencia en la práctica terapéutica puede basarse en la tendencia de los glucocorticoides para promover la proteinuria en perros, las posibles diferencias en la inmunopatogénesis de las enfermedades glomerulares

caninas, o la falta de evaluación de la eficacia basada en la evidencia documentada de glucocorticoides en las enfermedades glomerulares caninas (Nachman PH et al., 2007).

- **Micofenolato de mofetilo**

El micofenolato es un agente inmunosupresor que inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, limitante de la velocidad de la enzima en la síntesis de novo de nucleótidos. Sus resultados son actividad inmunosupresora de la inhibición selectiva tanto de células T y de células B que depende de la síntesis de purinas. El micofenolato parece promover una menor toxicidad (Incluyendo mielotoxicidad y hepatotoxicidad).

Ha sido utilizado en veterinaria como un tratamiento para miastenia gravis, anemia aplástica, hemolítica e inmunomediada (Bacek LM et al., 2011). En efectos adversos se incluyen la anorexia, vómitos y diarrea. Sin embargo, por lo general son reversibles al reducir la dosis o la retirada. La eficacia de micofenolato en el tratamiento de enfermedades glomerulares en la medicina humana va en aumento. Sin embargo, la literatura veterinaria se limita a un solo caso que apoya su uso en un perro con glomerulonefritis (Banyard MRC et al., 2001). Se recomienda micofenolato como la primera opción para el tratamiento de perros con enfermedad glomerular hiperaguda o rápidamente progresiva de una patogénesis inmunomediada aparente.

- **Ciclosporina**

La principal actividad de la ciclosporina se ejerce por la unión a la proteína citosólica, la ciclofilina. Los complejos de ciclosporina-ciclofilina inhibe la calcineurina, que es esencial para la transcripción de la interleucina 2 y la interleucina 2 que activa linfocitos T. El uso de la ciclosporina no se puede recomendar para el tratamiento de las enfermedades glomerulares en perros hasta que haya nuevas evidencias que apoyen su eficacia. Su efectividad está cuestionada por su escaso beneficio en el manejo de perros con enfermedad glomerular (Vaden SL et al., 1995).

- **Ciclofosfamida**

La ciclofosfamida es un agente alquilante que interfiere con la replicación del ADN, transcripción de ARN y la consiguiente interrupción de la función de ácido nucleico. En veterinaria, se ha utilizado en el tratamiento de una variedad de neoplasias, sin embargo, no existen estudios en la literatura veterinaria para apoyar o negar su uso en perros con enfermedades glomerulares. A pesar de que ha demostrado ser

eficaz en algunas enfermedades glomerulares en seres humanos, es más probable que esté asociada con efectos de muchos otros de los medicamentos descritos aquí. Los efectos adversos potenciales incluyen signos gastrointestinales, mielosupresión, y cistitis hemorrágica. Se pueden administrar como terapia de pulso en casos que de la enfermedad sea rápidamente progresiva. En los seres humanos, se considera que es bastante eficaz para una variedad de enfermedades autoinmunes, incluyendo la enfermedad glomerular, y tiene un rápido inicio de acción (Pani A, 2013).

- **Clorambucilo**

El clorambucilo es un agente alquilante generalmente asociado con mínimos efectos adversos, tales como mielotoxicidad leve. En la veterinaria, se ha utilizado principalmente en el tratamiento de enfermedades neoplásicas. La eficacia de clorambucilo como monoterapia no ha sido demostrado en la literatura veterinaria para el tratamiento de la enfermedad glomerular (Whitley NT et al., 2011).

- **Azatioprina**

La azatioprina es un análogo de purina que interfiere con el ADN normal de las células y la síntesis de ARN promoviendo la citotoxicidad de los linfocitos y la interferencia con células mediadoras de inmunidad y producción de anticuerpos. Es utilizado habitualmente en el tratamiento de una gran variedad de trastornos mediados por el sistema inmune en veterinaria, incluyendo enfermedad glomerular inmunomediada. Sin embargo, en perros con enfermedad glomerular que requiere el inicio agudo de la acción del fármaco, y la azatioprina puede que no sea una elección ideal, ya que según los informes tiene un retraso en el inicio de la acción y puede llegar hasta a 2-5 semanas o más desde la administración para ser totalmente eficaces en perros (según se informa 3-4 meses en los seres humanos). Aunque puede que no sea una elección apropiada cuando se utiliza para pacientes que requieren una respuesta inicial rápida, puede tener un buen papel cuando se combina con agentes con eficacia más rápida. Los efectos adversos de la azatioprina incluyen mielosupresión, trastornos gastrointestinales, enfermedad hepática y pancreatitis aguda. Aunque no existen ensayos clínicos sobre el uso de azatioprina para el tratamiento de las enfermedades glomerulares en perros, hay experiencia clínica que apoya su eficacia, por lo general en combinación con clorambucilo (Piek CJ et al., 2011).

3.3.2 La elección de un protocolo de inmunosupresores para perros la enfermedad glomerular

Las presentaciones clínicas de la enfermedad glomerular canina se pueden clasificar en términos generales como hiperaguda, rápidamente progresiva (o ambas); o estable, lentamente progresiva (o ambas). Los perros con hiperaguda, rápidamente progresiva, o ambas se caracterizan por una profunda proteinuria, hipoalbuminemia (por ejemplo, albúmina <2,0 g/dl), o signos clínicos manifiestos de síndrome nefrótico (por ejemplo, edema) o azotemia progresiva. Los perros con estable o lentamente progresiva o ambas se caracterizan por proteinuria prolongada o mínimamente progresiva y azotemia con normoalbuminuria o hipoalbuminemia mínima (es decir, la concentración de albúmina sérica > 2,0 g/dl) y sin edema o signos clínicos evidentes de la uremia. Estas presentaciones dictan las características óptimas del fármaco inmunosupresor y el protocolo más adecuado para un paciente específico. Independientemente del protocolo inmunosupresor seleccionado para el tratamiento de un paciente, se supone que deberá ser usado en combinación con la terapia estándar de la enfermedad glomerular en los perros (Appel GB et al., 2009).

3.3.3 Protocolos para enfermedad glomerular hiperaguda, rápidamente progresiva o ambas.

Deben recibir terapia de inducción con un protocolo inmunosupresor potente, caracterizado por un rápido comienzo de la inmunosupresión.

- Solo o en combinación micofenolato y prednisolona
- La ciclofosfamida (terapia continua o por pulsos) solo o en combinación con prednisolona

El uso sugerido de micofenolato se basa en su creciente aplicación en el tratamiento de enfermedad glomerular en los seres humanos donde el micofenolato (solo o combinado con glucocorticoides) ha llegado a ser superior o igualmente eficaz que la terapia inmunosupresora tradicional que incorpora ciclofosfamida, azatioprina, o ciclosporina (solo o combinado con glucocorticoides) y en general proporciona más seguridad. Aunque la eficacia y la seguridad del micofenolato de mofetilo en perros con enfermedad glomerular no están bien establecidas, los estudios sugieren que tiene potencial para la eficacia en el tratamiento de los

perros con enfermedad glomerular y parece tener una incidencia baja de efectos adversos graves.

A pesar de que la ciclofosfamida es también una opción para perros con enfermedad glomerular hiperaguda o rápidamente progresiva, su uso conlleva un riesgo notable con mayores efectos adversos. No obstante, la ciclofosfamida puede ser una terapia alternativa razonable cuando micofenolato parece ser ineficaz.

No se recomienda el uso de glucocorticoides como un tratamiento único, y cuando son utilizados simultáneamente con micofenolato o ciclofosfamida, los glucocorticoides se deben disminuir lo más rápidamente posible a la dosis mínima eficaz con el objetivo de interrumpir el componente corticosteroide tan pronto como sea posible (Goldstein et al., 2013; Segev et al., 2013).

3.3.4 Protocolos para enfermedad glomerular estable, lentamente progresiva o ambas

Los perros con enfermedad glomerular estable o lentamente progresiva o ambas pueden ser manejados con los protocolos incluyendo medicamentos, ya sea con inicio rápido o un comienzo más prolongado. Esta clasificación no implica necesariamente que los fármacos con un inicio menos rápido (solo o en combinación) sean menos eficaces en los perros con enfermedades más graves. Los perros con enfermedad glomerular activa pero estable o lentamente progresiva con una base inmunomediada o enfermedades lentamente progresivas que sólo son parcialmente sensibles a la terapia estándar pueden recibir la terapia de inducción, ya sea con fármacos que tienen una rápido inicio o con inicio más tardío que incluye:

- Micofenolato de mofetilo
- Clorambucilo; solo o en combinación con azatioprina en días alternos
- Ciclofosfamida y glucocorticoide
- Ciclosporina

En conclusión se recomienda micofenolato de mofetilo solo o en combinación con prednisolona. Para reducir al mínimo los efectos adversos, los glucocorticoides no deben ser usados como tratamiento único, y cuando se utiliza conjuntamente con micofenolato, los glucocorticoides deben reducirse lo más rápido posible. Para las enfermedades glomerulares estables o lentamente progresivas, se recomienda micofenolato o clorambucilo solo o en combinación con azatioprina en días alternos. La eficacia terapéutica debe evaluarse por los

cambios en la proteinuria, la función renal, y la concentración de albúmina en suero. En ausencia de efectos adversos, al menos realizar semanas de la terapia con medicamentos no esteroides de acción rápida y de 8-12 semanas con fármacos de acción lenta. La terapia debe proporcionarse antes de modificar o quitar el inmunosupresor (Goldstein et al., 2013; Segev et al., 2013).

3.3.5 Seguimiento de la terapia inmunosupresora

El seguimiento clínico y laboratorial es esencial para optimizar el manejo terapéutico de perros con enfermedad glomerular. El seguimiento debe ser regular. Las evaluaciones deben incluir los signos clínicos y efectos adversos de los medicamentos. La evaluación de seguimiento de laboratorio debe incluir bioquímica del suero, incluyendo la albúmina sérica, creatinina, urea, fósforo, electrolitos, enzimas hepáticas, y colesterol, UPC, y la evaluación de la enfermedad subyacente identificada(s). Las evaluaciones iniciales deben realizarse no más tarde de 1-2 semanas después del inicio del tratamiento y cada 2 semanas a partir de entonces hasta las primeras 4-6 semanas de tratamiento. A partir de entonces, las evaluaciones se recomiendan en menos de 4 semanas durante los próximos 3 meses y luego de forma trimestralmente hasta la resolución de la enfermedad (Goldstein et al., 2013; Segev et al., 2013).

3.3.6 Criterios para evaluar la eficacia del tratamiento

Las expectativas deben estar claras antes de establecer los objetivos terapéuticos al considerar la terapia con inmunosupresores. Esto es especialmente importante a la luz de los riesgos previsibles.

La eficacia terapéutica puede ser evaluada por el impacto del tratamiento en la proteinuria (medido por UPC), la función renal (medida por concentración de creatinina en suero), y la concentración de albúmina. Las respuestas al tratamiento pueden caracterizarse como respuesta completa, respuesta parcial, o el fracaso terapéutico.

- Cambio en la magnitud de la proteinuria

La reducción en la magnitud de la proteinuria es un marcador de respuesta al tratamiento y debe ser evaluado para documentar la mejoría. También debe reconocerse la variación en la relación de UPC y considerarse si representa una respuesta clínicamente significativa para la intervención terapéutica. El cambio del UPC es necesario para predecir una mejoría o empeoramiento varía en función de la proteinuria. A bajos valores de UPC (alrededor de 0.5),

un cambio mínimo de 80% es requerido para demostrar una diferencia significativa, mientras que a valores altos de UPC (cerca de 12), un mínimo cambio de 35% es necesario. En los seres humanos con enfermedad glomerular, la reducción de la proteinuria se ha demostrado ser útil en la predicción de la supervivencia renal y la tasa de progresión de la disfunción renal; está relacionada con la probabilidad de resultados favorables en la supervivencia renal y la calidad de vida del paciente. El objetivo debe ser lograr el punto más bajo en la proteinuria (según la evaluación del UPC), mientras se minimizan los efectos adversos del tratamiento. A pesar de que el UPC se puede normalizar en algunos pacientes, esta respuesta es poco probable que sea un objetivo alcanzable en todos los perros (Nabity MB et al., 2007).

Cuando los glucocorticoides se incluyen como parte de la inmunoterapia, pueden promover un aumento de la proteinuria. Aunque este efecto parece ser contrario a los objetivos terapéuticos definidos anteriormente, estos efectos pueden ser transitorios y reversibles.

La respuesta al tratamiento según lo medido por los cambios en el UPC se define como:

- Una respuesta completa se define como una reducción en el UPC al menos de 0,5.
- Una respuesta parcial se define como una reducción del UPC en más de un 50% de la medida antes del tratamiento.
- El fracaso terapéutico se define como una reducción del UPC de menos de 50% de la medida antes del tratamiento.

Se tiene que tener en cuenta que la magnitud de la proteinuria puede disminuir en los animales en etapas tardías de la enfermedad renal debido a una reducción en el número de nefronas restantes enfermedad (Goldstein et al., 2013; Segev et al., 2013).

3.3.7 Mejoría o estabilización de la función renal

En pacientes con presentación aguda, la insuficiencia renal y los marcadores de azotemia (creatinina sérica y urea) pueden volver a alterarse. Por el contrario, en perros con proteinuria persistente y enfermedad renal crónica el daño glomerular no se puede reparar y puede seguir siendo anormal y progresar, o resolverse de forma incompleta (respuesta parcial). En pacientes con respuesta parcial, se puede esperar algún grado de azotemia, y el mantenimiento de la función renal estable puede ser considerado como un acierto terapéutico. La respuesta al tratamiento también debe ser evaluada por cambios en la función renal y medida por los cambios en la concentración de creatinina sérica.

- **Creatinina**

La creatinina sérica debe ser comparada con las concentraciones de creatinina en suero durante los 30 días anteriores al inicio del tratamiento con el inmunosupresor.

La respuesta al tratamiento según lo medido por los cambios en el suero de la concentración de creatinina se define como:

- Una respuesta completa se define como la reducción en concentración de creatinina sérica de menos de 1,4 mg / dl.
- Una respuesta parcial es una reducción sostenida de concentración de creatinina sérica en un 25% o mayor que la concentración de creatinina sérica basal más próxima al inicio del tratamiento.
- El fracaso terapéutico se define como una reducción de concentración de creatinina sérica de menos de 25% de la concentración de creatinina sérica basal más próxima a comenzar el tratamiento.

- **Albúmina**

La respuesta al tratamiento puede valorarse por los cambios en la concentración de albúmina en suero debe compararse con la concentración de albúmina sérica durante los 30 días anteriores a la terapia inmunosupresora, se define como:

- Una respuesta completa es un aumento sostenido de la concentración de albúmina de suero hasta más de 2,5 g/dl (25g/L)
- Una respuesta parcial es o bien un aumento sostenido de la concentración de albúmina de suero de 2,0 a 2,5 g/dl (20 a 25 g/L) o un aumento sostenido de 50% o más de la concentración de la albúmina sérica basal.
- Un fracaso terapéutico se define como la falta de aumento de la concentración de albúmina de suero mayor que 2,0 g/dl (20g/L), o por menos de 50% de aumento de la concentración de albúmina sérica basal.

- **Histología glomerular**

La mejora de las alteraciones patológicas de la arquitectura glomerular para evaluar la eficacia terapéutica y el resultado. Sin embargo, la obtención de biopsias renales para evaluar las respuestas al tratamiento no es una práctica convencional en la medicina veterinaria. Sin embargo, la biopsia del riñón debe ser considerada como una opción de revisión en pacientes con subóptima o incompleta respuestas al tratamiento.

(Goldstein et al., 2013; Segev et al., 2013).

3.3.8 La finalización de la terapia inmunosupresora

El tratamiento inmunosupresor debe interrumpirse cuando sea clínicamente intolerable (por ejemplo, signos gastrointestinales) o potencialmente mortales (por ejemplo, pancreatitis, hepatotoxicidad) efectos adversos (en comparación con la enfermedad subyacente) se puede atribuir al tratamiento per se. Si la neutropenia es <3000 células/10³/LL se debe suspender la inmunosupresión o modificarla de forma transitoria hasta que la leucopenia haya mejorado. El tratamiento debe interrumpirse o ajustarse en caso de que cualquier otro efecto adverso sea asociado a la terapia inmunosupresora.

En ausencia de efectos adversos evidentes, al menos debe mantenerse la terapia 8 semanas en fármacos no esteroideos de acción rápida (por ejemplo, micofenolato) y 8-12 semanas de con medicamentos de acción lenta (por ejemplo, azatioprina). Si no hay respuesta es evidente o los objetivos terapéuticos no se alcanzan dentro de estos intervalos de tiempo, se debe considerar otro protocolo de drogas o de dosificación alternativa. Si no hay respuesta terapéutica después de 3-4 meses, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento inmunosupresor.

El tratamiento inmunosupresor debe continuarse en los perros que muestren una completa o una respuesta parcial al tratamiento inicial de un mínimo de 12-16 semanas. A partir de entonces, se debe disminuir el tratamiento a una dosis que mantenga la respuesta sin empeoramiento de la proteinuria, azotemia, o signos clínicos (Segev et al., 2013).

3.4 Tratamiento inmunosupresor de los perros con enfermedad glomerular en ausencia de un diagnóstico patológico (biopsia) (Pressler et al., 2013).

La proteinuria puede ser prerrenal, renal, o posrenal, y proteinuria renales pueden ser causadas por enfermedad glomerular, enfermedad tubular, o enfermedad inflamatoria/exudativa de los riñones. Cuando la fuente de proteinuria no ha sido localizada definitivamente, el inmunosupresor no está indicado (Pressler et al., 2013).

3.5 Tratamiento de perros con serología positiva a enfermedad infecciosa y enfermedad glomerular (Goldstein et al., 2013).

La serología por sí sola no puede confirmar una relación de causa-efecto entre una enfermedad infecciosa y la causalidad de la enfermedad glomerular. Sin embargo, la biopsia

puede proporcionar una base para orientar las decisiones de intervenir (o no) con inmunoterapia. Si los resultados de una biopsia renal no están disponibles para guiar esta decisión, el enfoque prudente es asumir que hay un papel para el agente infeccioso en el origen de lesión glomerular hasta que se demuestre lo contrario.

En los perros serológicamente positivos con la enfermedad glomerular, se recomienda el tratamiento estándar cuando el UPC es persistente y ≥ 0.5 . Una vez que la enfermedad glomerular se ha identificado en un perro con exposición conocida a un agente infeccioso y sospecha de estar asociados con la patología glomerular, el tratamiento estándar debe ser puesto tan pronto como sea posible, y además el tratamiento de la enfermedad infecciosa.

El umbral recomendado para desencadenar el tratamiento estándar es un UPC persistente de 0,5 o superior. La eficacia del tratamiento estándar debe ser evaluada por los cambios en el UPC, creatinina y concentraciones de K, y la presión arterial sistémica, cada 1-2 semanas después del inicio.

El tratamiento variará según la etapa de la enfermedad y la estabilidad del paciente. La respuesta a ambos tratamientos (anti-infeccioso y estándar) deben monitorizarse cada 4 semanas, a partir de entonces para cada 3 meses o hasta que la enfermedad se haya estabilizado, y luego en consecuencia como se recomienda para el tratamiento estándar.

La recomendación para iniciar el tratamiento a este nivel de proteinuria, incluso en nonazotemia, se justifica por las graves consecuencias en caso de que el perro desarrollara enfermedad progresiva renal asociada con la infección. Los valores pronóstico del UPC para las lesiones glomerulares y la respuesta al tratamiento estándar pueden ser difíciles de interpretar durante la fase activa de la infección (especialmente para leishmaniosis) y deben ser evaluadas de nuevo después del tratamiento de la infección.

La posibilidad de que un agente infeccioso induzca lesiones glomerulares es razón para iniciar el tratamiento anti-infeccioso específico inmediatamente cuando coexista con enfermedad glomerular y sea reconocido seropositivamente, a pesar de la falta de pruebas de causalidad de la infección y la proteinuria.

El uso de medicamentos anti-infecciosos que son potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo, anfotericina B) debe ser evitarse si es posible. Cuando los antiinfecciosos potencialmente nefrotóxicos son los más apropiados o la única opción terapéutica, se deben usar con precaución y vigilar la función renal para minimizar el daño renal adicional. El seguimiento de

los biomarcadores renales que tienen la capacidad para señalar la aparición temprana de la lesión renal y puede facilitar la dosificación de fármacos nefrotóxicos.

La recomendación para realizar una biopsia renal debe recomendarse con más fuerza en los pacientes con clínica más severa y anomalías de laboratorio o aquellos cuya enfermedad es progresiva. Las terapias estándar y anti-infecciosas deben no retrasarse al decidir si se debe o no realizar una biopsia.

Si los resultados de la biopsia renal revelan un componente inmune activo en la enfermedad glomerular es apropiado administrar un inmunosupresor. En esta etapa, la enfermedad glomerular debe ser considerada como que tiene una enfermedad inmunomediada, y no infecciosa solo, y no es probable que responda simplemente al tratamiento antiinfeccioso.

Para algunas infecciones seropositivas, los perros pueden no mostrar evidencia clínica activa de la infección a pesar de la manifestación de la enfermedad glomerular activa y progresiva. El control de los procesos inmunes dirigidos al glomérulo es necesario para controlar este componente de la enfermedad. Del mismo modo, puede que no sea posible retrasar el tratamiento con el inmunosupresor para la enfermedad glomerular, mientras que la infección está siendo controlada. El inicio de la terapia inmunosupresora dirigida a la enfermedad glomerular plantea la probabilidad de poner en peligro el control de la infección. Esto es claramente un dilema terapéutico, pero la enfermedad glomerular y la infección se deben considerar y tratar como enfermedades separadas.

Proceder con el tratamiento inmunosupresor sin confirmación de biopsia supone un riesgo en los perros con infección activa o secuestrado basada en la serología positiva en comparación con los perros tratados sin una causa infecciosa. Por el contrario, los perros con enfermedad glomerular hiperaguda y rápidamente progresiva asociada con seropositividad, a menudo mueren a consecuencias de la enfermedad glomerular; requieren tratamiento inmediato y agresivo inmunomodulador además de tratamiento de apoyo para la insuficiencia renal (Goldstein et al., 2013).

4. Productos terapéuticos utilizados en perros con leishmaniosis

4.1 Alopurinol

Es una pirazolpirimidina que inhibe la xantina oxidasa. Se ha utilizado como tratamiento coadyuvante o como tratamiento único cuando el tratamiento con las sales antimoniales o miltefosina no es posible.

Es relativamente económico y se administra por vía oral. Además tiene muy pocos efectos secundarios. Su principal desventaja es que se trata de un fármaco parasitostático y por tanto elimina mucho más lentamente la Leishmania. Este fármaco es un análogo de las bases púricas y su mecanismo de acción consiste en alterar la síntesis proteica de la Leishmania.

El alopurinol en combinación con antimoniales o miltefosina es eficaz en el tratamiento de la leishmaniosis canina. Se ha demostrado la eficacia del alopurinol como tratamiento único de la leishmaniosis canina. La dosis no se ha establecido mediante estudios sólidos: sin embargo, la mayoría de autores recomiendan una dosis de 10 mg/kg cada 12 horas durante un mínimo de 6 meses, aunque lo ideal es alargarlo hasta los 12 meses (Ferrer y Roura, 2011).

Reduce la gravedad de la nefritis tubulointersticial que acompaña a la glomerulonefritis compleja inmune y la proteinuria. Sin embargo, puede no detener o revertir la progresión de la glomerulonefritis, lo más probable porque el parásito no puede ser eliminado de los tejidos del cuerpo.

A pesar de su probable eficacia, algunos perros presentan recidivas de los signos clínicos cuando se decide suprimir el tratamiento, sobre todo si se realiza antes de los 12 meses de uso (Plevraki et al., 2006).

El tratamiento a largo plazo de una dosis de 10 mg/kg/día no elimina eficazmente el parásito. A pesar de la recuperación y la curación clínica de los pacientes, se detectan parásitos en el 95% de los perros que lo realizan (Cavaliero et al., 1999).

4.2 Sales antimoniales

El tratamiento más utilizado hasta ahora se realiza con sales antimoniales. La más utilizada es la sal pentavalente llamada antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime). El producto

ofrece buenos resultados aproximadamente en un 75% de los casos, aunque en general sólo permite una mejoría clínica y no la eliminación completa de la infección.

El estudio más fiable sobre el uso de la N-metil glucamina en perros concluye que 75 mg/kg cada 12 horas durante 21-30 días es la pauta más adecuada. Sin embargo, la pauta más aceptada a día de hoy es de 50 mg/kg cada 12 h. durante 30 días por vía subcutánea. En casos en los que la mejoría no es la esperada, se puede repetir el tratamiento durante otro mes. (Lluís Ferrer, et al., 2011).

La vía de aplicación es variable: pueden utilizarse la vía subcutánea, la intramuscular y la intravenosa (sólo en hospitalizados). Las otras dos vías ofrecen la misma dosis máxima en sangre, la misma distribución y eficacia. Los efectos secundarios (dolor, cojeras, fibrosis muscular y formación de abscesos (IM), nefrotoxicidad, problemas gastrointestinales, dolor muscular y rigidez articular) son mayores en la vía intramuscular. La mayoría de animales presentan apatía los primeros días de tratamiento, independientemente de la vía de administración. Los antimoniales se pueden utilizar en todos los perros con leishmaniosis, aunque en los que presentan enfermedad renal hay que realizar controles más frecuentes de la funcionalidad renal. Una importante ventaja de los antimoniales es que son parasiticidas, producen la muerte del parásito mediante una inhibición de la fosfofructoquinasa (se detiene la glucólisis y el ciclo de Krebs) y de la topoisomerasa (se bloquea la replicación del ADN). Por tanto, rápidamente disminuye la cantidad de parásitos presentes en el perro, lo cual parece que facilita la respuesta inmunitaria celular de este. (Slappendel y Teske, 1997).

- **Alopurinol + Antimoniato de meglumina**

A día de hoy, la combinación antimoniato de meglumina + alopurinol se establece como el protocolo más empleado, eficaz y de elección en el tratamiento de esta enfermedad.

El protocolo actualmente recomendado incluye la administración subcutánea de antimoniato de meglumina durante 4-8 semanas, junto con alopurinol vía oral durante al menos 6 meses (hasta 1 año). El antimoniato de meglumina destruye los parásitos gracias a su eficacia leishmanicida, conduciendo de esta manera a una disminución de la carga parasitaria, al mismo tiempo que potencia el sistema inmune del hospedador. Se ha demostrado que el antimoniato de meglumina presenta unos efectos inmunomodulares importantes en la lucha frente a la leishmaniosis canina, incrementando la capacidad fagocítica de los macrófagos y

neutrófilos (primera línea de defensa frente al parásito), entre otras acciones. De esta manera, se previene que las leishmanias escapen del sistema inmune.

Por su lado, el alopurinol, con una acción leishmanostática, mantiene la carga parasitaria a niveles bajos y evita las recidivas.

Se ha demostrado que la combinación antimoníato de meglumina + alopurinol produce unos resultados clínicos inmediatos, siendo evidentes ya en los primeros 15 días de tratamiento.

El tratamiento consigue una rápida y significativa reducción de la carga parasitaria en los tejidos del animal (piel, nódulos linfáticos, sangre, mucosas oculo-conjuntivales) junto con una mejoría de la inmunidad celular del huésped, una disminución de la carga antigenica y de la producción de inmunocomplejos circulantes y una reducción del poder infeccioso de los perros.

No existe a día de hoy ninguna evidencia clara sobre los efectos adversos directos del compuesto a nivel renal, únicamente lesiones renales atribuibles a la leishmaniosis.

En ningún caso se observaron lesiones renales (necrosis tubular aguda) relacionadas con el tratamiento (León, 2010).

En el curso de la leishmaniosis canina, el daño primario renal es resultado del depósito de inmunocomplejos circulantes, por lo tanto, resulta obvio el papel fundamental que la terapia leishmanicida puede tener en el control de la carga parasitaria y consecuentemente en reducir la formación de inmunocomplejos circulantes y su depósito glomerular así como frenar la progresión del daño renal. De esta manera, hay autores que indican que, debido al control de la carga protozoaria y la potencial reducción del número de inmunocomplejos, la asociación antimoníato de meglumina + alopurinol debe considerarse también por su posible eficacia nefroprotectora, estando de esta manera indicada también en pacientes nefropáticos.

No obstante, el uso de moléculas leishmanicidas siempre debe de llevarse a cabo con cautela en caso de animales con enfermedad renal grave, siendo en estos casos necesario iniciar la terapia únicamente con alopurinol y seguir las directrices de la IRIS (*International Renal Interest Society*) para tratar el daño renal.

En este sentido, es necesario tener en cuenta que, en algunos animales, la potente acción contra la leishmaniosis de la asociación antimoníato de meglumine + alopurinol puede causar un aumento temporal de los antígenos circulantes y de sus correspondientes inmunocomplejos.

Este efecto, que generalmente se observa en los primeros días de tratamiento (4-7 días) se puede asociar a una reducción temporal de la función renal, con un aumento de la creatinemia y de la azotemia (León, 2010).

- Alopurinol + Meglumina VS Meglumina VS Alopurinol

Se realizó un estudio para evaluar los resultados clínicos a largo plazo para los perros con leishmaniosis que fueron tratados con tres protocolos diferentes: el tratamiento combinado con salen antimoniales y alopurinol, salen antimoniales solamente, o alopurinol solamente.

Los resultados indican que el alopurinol por sí solo no es efectivo para tratar la leishmaniosis visceral canina, sino que el alopurinol con meglumina da mejores resultados que meglumina solo. Sin embargo, el tipo de fracaso del tratamiento (es decir, la recaída o muerte) y el número de perros que se convirtió en seronegativos no fue significativamente diferente entre la meglumina solo. Con el tratamiento combinado, la duración de la administración de meglumina es más corto y menos costoso y largo plazo administración de alopurinol se tolera bien y es barato (Denerolle et al., 1999).

4.3 Miltefosina

La miltefosina es una alquilfosfocolina que en humanos fue desarrollada como medicamento anti-neoplásico que posteriormente se utilizó para tratar la leishmaniosis. Este medicamento ha sido registrado en varios países europeos para su uso oral en el tratamiento de la leishmaniosis canina.

La actividad in vitro e in vivo anti-Leishmania de la miltefosina es debida al bloqueo de la actividad de las vías de señal y de la síntesis de la membrana celular que permite la muerte del parásito. En perros, la miltefosina tiene actividad anti-Leishmania después de la administración por vía oral.

La miltefosina induce una rápida mejoría clínica y parasitológica en el 91-95% de los casos. Es efectiva a una dosis de 2 mg/kg cada 24 horas durante 28 días, y se ha utilizado tanto sola como en combinación con alopurinol durante varios meses. No obstante, como ocurre con otros fármacos anti-Leishmania utilizados en perros, la miltefosina no es capaz de eliminar totalmente al parásito de los animales infectados, aunque ha demostrado una drástica y progresiva reducción de la carga parasitaria en los ganglios linfáticos. A pesar de la resolución parcial o total de los signos clínicos, también se han descrito recaídas con su uso (Ferrer, et al., 2011).

- **Miltefosina + Alopurinol**

La eficacia clínica de la miltefosina mejora con el uso combinado con alopurinol. Esta combinación parece que tiene la misma eficacia clínica y parasitológica que la combinación de las sales de antimonio y el alopurinol. Durante seguimientos de siete meses, no se han observado recaídas o graves efectos secundarios en los perros tratados con miltefosina. Sin embargo, se han descrito algunos efectos secundarios menores y normalmente auto-limitantes (vómitos y diarreas) con su uso (Ferrer, et al., 2011).

la miltefosina en asociación con alopurinol actúa fuertemente sobre la replicación de Leishmania, pero no es capaz de eliminar el parásito en los ganglios linfáticos (Manna et al., 2009).

4.4 Anfotericina B

La anfotericina B es un antibiótico antifúngico de uso parenteral y oral obtenido por fermentación del *Streptomyces nodosus*, un actinomiceto del suelo. Se realizó un estudio en perros diagnosticados de Leishmania. Las muestras de médula fueron tratadas con una mezcla de anfotericina B desoxicolato en aceite de soja. Para evitar la toxicidad de la AmB, los perros fueron pretratados con solución salina (50 ml/kg) y manitol (2g/kg). Los perros fueron tratados dos veces por semana con un aumento dosis de anfotericina B. Efectos adversos transitorios (anorexia, vómitos, o ambos) aparecieron en el 80% de los perros durante la terapia. Al final del curso, todos los perros estaban clínicamente curados, sin parásitos observados en los frotis de médula ósea. En la presentación todos los perros mostraron signos clínicos asociados con leishmaniosis. Todas las anomalías desaparecieron dentro de las siguientes 3 semanas, a excepción de una moderada a severa proteinuria (UPC 1,6-8) que persistió durante y después del final del tratamiento.

El uso de anfotericina B en perros con leishmaniosis no es muy extenso, en parte debido a su nefrotoxicidad. Hay que considerar que una insuficiencia renal irreversible es la causa más común de muerte en los perros con leishmaniosis. Es importante la monitorización de la función renal antes y durante el tratamiento.

Para reducir su nefrotoxicidad y aumentar su eficacia, se han desarrollado nuevas formas de anfotericina B. Se puede llegar a mayor dosis y menor toxicidad con estas formas de la anfotericina B, pero su alto precio limita su uso rutinario en medicina veterinaria. La toxicidad de la forma tradicional puede reducir mediante su mezcla con aceite de soja. Existe una relación entre la dosis de anfotericina B y el daño renal (Cortadellas, 2003).

4.5 Marbofloxacina

Es un antibiótico de amplio espectro usado para tratar infecciones causadas por bacterias. Es un antibiótico sintético que pertenece a la clase de las fluoroquinolonas. Inhibe las enzimas bacterianas, resultando en la muerte de las bacterias. El uso de la marbofloxacina está reservado para las infecciones graves y no se utiliza comúnmente. (Rougier et al., 2008)

Se evaluó la seguridad y eficacia de un tratamiento de cuatro duraciones con marbofloxacina administrada por vía oral a la dosis de 2 mg/kg/24h en perros naturalmente infectados con leishmaniosis y sin evidencias insuficiencia renal.

Después de 9 meses de seguimiento, tres casos son considerados recidivantes. Hubo una reducción significativa en la densidad en amastigotes después de 3 meses en todos los grupos. No se observaron efectos adversos durante este estudio. Los resultados obtenidos con marbofloxacina parecen alentadores y pueden ofrecer una alternativa segura para el tratamiento de la leishmaniosis visceral canina (Rougier et al., 2008).

4.6 Domperidona

La domperidona es un derivado bencimidazólico que actúa como antagonista de la dopamina mediante el bloqueo específico de los receptores dopaminérgicos D2 a nivel periférico. El fármaco se ha empleado con anterioridad por su efecto antiemético y procinético (principalmente gastrocinético). La domperidona tiene como efecto colateral más remarcable la hiperprolactinemia. Se ha demostrado que en la especie humana la prolactina tiene un efecto positivo frente la respuesta inmunitaria celular (linfocitos Th1), los estudios recientes realizados han demostrado idéntica actividad en la especie canina. Aplicándose todo este efecto, se ha demostrado una buena acción en la respuesta inmunitaria en la leishmaniosis canina. El fármaco puede ser utilizado tanto en perros afectados -intentando cambiar la respuesta inmunitaria- como en programas de prevención, intentando que la inmunidad del animal esté orientada hacia Th1, más efectiva contra la enfermedad. (Otros fármacos como la IL-12, o el Y interferón canino pueden realizar efectos similares.) (Gomez-Ochoa, 2004).

La domperidona como inmunomodulador parece estimular los mecanismos de inmunidad innata (fagocitosis), induce que se produzca una respuesta inicial de tipo Th1, también favorece la

orientación de una respuesta existente hacia Th1. Hasta la actualidad no se han observado efectos adversos importantes en la utilización del fármaco (Gomez-Ochoa, 2004; Saló-Mur, 2011).

5. Supuestos clínicos

Hemos revisado casos clínicos del hospital clínico veterinario con historias clínicas de perros con leishmaniosis. En todos los casos revisados había algún grado de afección renal.

Los casos en los que vamos a centrarnos se encuentran en el estadio III o IV de insuficiencia renal. La selección de casos en estos estadios es porque en los estadios I y II el grado de lesión renal es ligero y utilizando protocolos con alopurinol y antimonato de meglumina, obteniendo una curación de los animales en un porcentaje elevado (90%).

En los grupos III y IV nuestra experiencia terapéutica fue en un principio negativa, con resultados pobres en el uso de los protocolos con alopurinol y antimonato de meglumina. No hemos realizado protocolos con miltefosina a día de hoy.

Debido a estos resultados cambiamos nuestros protocolos realizando tratamientos solo con alopurinol (Liste F, et al., 1995) y posteriormente con domperidona (Gomez-Ochoa, 2004).

En el primer caso, utilizando alopurinol, conseguimos alargar la vida de los animales de forma muy significativa, tratando de forma simultánea la insuficiencia renal.

En el segundo caso con el uso de domperindona los resultados fueron aún más espectaculares, consiguiendo mejorar el cuadro clínico de la insuficiencia renal y reduciendo el título de anticuerpos en el suero (Gomez-Ochoa, 2004).

En nuestra discusión nos vamos a centrar en debatir las observaciones en el tratamiento de los casos encuadrados en los grupos III y IV siguiendo los criterios de Solano-Gallego y colaboradores (Solano-Gallego et al., 2009).

Nuestra impresión en los primeros tratamientos con alopurinol y antimoniales fue que la insuficiencia renal se precipitaba, en cambio, en animales encuadrados en un mismo grupo tratados solo con alopurinol y tratamiento para la insuficiencia renal aumentaban de una forma muy marcada su esperanza de vida (Liste F, et al., 1995). Si el tratamiento lo hacíamos con domperidona el resultado era más espectacular todavía.

El punto crítico de esta discusión está en por qué los animales con lesión renal avanzada empeoran al tratar con antimoniales. No hemos encontrado evidencias respecto a los efectos nefrotóxicos del antimonato de meglumina (Denelolle et al., 1999; Ikeda-García et al., 2007).

Otra hipótesis sería si en los animales con lesión renal avanzada debido al depósito de inmunocomplejos en el tejido renal podemos actuar a la vez que tratamos la leishmaniosis, reduciendo el depósito de inmunocomplejos con el uso de inmunosupresores.

En esta línea de tratamiento con inmunosupresores encontraremos varias propuestas, de todas ellas nos quedaremos con la que menos efectos secundarios tiene, el uso de micofenolato de mofetilo; y otra opción aunque con menos experiencia es el uso de prednisona combinada o no (Segev et al., 2013).

En base a nuestra experiencia y la información recogida en este trabajo proponemos varias combinaciones:

- 1) Alopurinol solo (10mg/kg/12h) + tratamiento de insuficiencia renal
- 2) Domperidona (0,5mg/kg/24h) solo + tratamiento de insuficiencia renal
- 3) Alopurinol + domperinadona combinados + tratamiento de insuficiencia renal
- 4) Alopurinol + domperidona + inmunosupresor (prednisona o micofenolato de mofetilo (1mg/kg/12h) + tratamiento insuficiencia renal
- 5) Si observamos mejoría en la función renal se plantea el uso de antimonato de meglumina (10mg/kg/12h) o miltefosina. En nuestro caso hemos obtenido mejores resultados con antimonato de meglumina (glucantime).

Cualquiera de estas opciones ayudará a aumentar la supervivencia. En la opción que solo tratamos con alopurinol no se logrará la curación completa pero en las opciones con domperidona además de aumentar la supervivencia se reduce el título de anticuerpos a nivel del suero incluso hasta 0, es decir, en la combinación 1 no se obtiene efecto leishmanicida, necesitaremos tratar con antimonial o miltefosina; en las combinaciones con domperidona puede plantearse si introducir leishmanicida o no.

Otra propuesta de actuación en base a nuestra experiencia y en colaboración con el clínico Pablo Gomez Ochoa es:

1) Perros sin fallo renal

- Tratamiento estándar.
 - Antimonato de meglumina 10mg/kg/12h, de forma subcutánea durante 30 días. Inicialmente 3 meses y después pulsos de 3 meses de por vida.

- Alopurinol 10mg/kg/12h de forma indefinida
- Domperidona 0,5mg/kg/24h durante un mes (Descansar 3 meses y volver a tratar un mes, y así de forma indefinida).

2) Perros con fallo renal

- Con valores de urea y creatinina normales y UPC < 2
 - Tratamiento inmunosupresor con Prednisona o Micofenolato de mofetilo 1mg/kg/12h durante 10 días y los siguientes 10 días de bajada. Durante los primeros 10 días se repite el UPC y si ha bajado se puede iniciar el tratamiento con antimonioato de meglumina (10mg/kg, 2 veces al día de forma subcutánea durante 30 días. Inicialmente 3 meses y después pulsos de 3 meses de por vida). Si no ha bajado se retira el inmunosupresor (porque asumimos que la insuficiencia renal no responde a inmunosupresores; si no se ha realizado biopsia que nos pueda aportar información) y se trata con dosis más bajas de antimonioato de meglumina o miltefosina.
 - Alopurinol 10mg/kg/12h de forma indefinida
 - Domperidona 0,5mg/kg/24h durante un mes
- Con valores de urea y creatinina altos y UPC > 2
 - Tratamiento de insuficiencia renal
 - Prednisona o Micofenolato de mofetilo 1mg/kg/12h
 - Antimonioato de meglumina a dosis bajas o Miltefosina 2mg/kg
 - Alopurinol 10mg/kg/12h de forma indefinida
 - Domperidona 0,5mg/kg/día durante un mes

6. Conclusiones

Los trastornos renales son una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en la leishmaniosis canina. El depósito de inmunocomplejos a nivel del glomérulo renal genera una glomerulonefritis que en sus inicios puede ser reversible pero a medida que la enfermedad avanza se instaura una enfermedad renal grave.

Nos planteamos si en los animales con lesión renal avanzada debida al depósito de inmunocomplejos en el tejido renal, podemos a la vez que tratamos la leishmaniosis, reducir el depósito de inmunocomplejos con el uso de inmunosupresores.

Es decisiva la realización de biopsia renal para la decidir si instaurar o no tratamiento inmunosupresor previo al uso de tratamiento específico para la leishmaniosis canina, y por qué inmunosupresor decantarnos dependiendo del tipo de progresión de la enfermedad glomerular.

El seguimiento clínico y laboratorial es fundamental para optimizar el manejo terapéutico y debe ser regular. Las evaluaciones deben incluir los signos clínicos y efectos adversos de los medicamentos.

La eficacia terapéutica puede ser evaluada por el impacto del tratamiento en la proteinuria (medido por el UPC), la función renal (medida por concentración de creatinina en suero), y la concentración de albúmina. Las respuestas al tratamiento pueden caracterizarse como respuesta completa, respuesta parcial, o el fracaso terapéutico.

En ausencia de efectos adversos evidentes y en los perros que muestren una completa o una respuesta parcial al tratamiento inicial de un mínimo de 12-16 semanas debe mantenerse la terapia. A partir de entonces, se debe disminuir el tratamiento a una dosis que mantenga la respuesta sin empeoramiento de la proteinuria, azotemia, o signos clínicos. Si no hay respuesta evidente o los objetivos terapéuticos no se alcanzan se debe considerar otra alternativa de tratamiento.

Respecto al tratamiento de la leishmaniosis en los estadios III y IV utilizamos alopurinol, consiguiendo alargar la vida de los pacientes, tratando de forma simultánea la insuficiencia renal. Con el uso de domperindona los resultados son mejores, mejorando el cuadro clínico de la insuficiencia renal y reduciendo el título de anticuerpos a nivel del suero.

No nos decantamos por primeros tratamientos con alopurinol y antimoniales porque en nuestra experiencia la insuficiencia renal se precipita, en cambio, solo con alopurinol y/o domperidona y tratamiento para la insuficiencia renal aumenta su esperanza de vida.

Conclusions

Renal failure is one of the most common clinical manifestations in canine leishmaniasis. The deposition of immune renal glomeruli level generates a glomerulonephritis that initially may be reversible but as the disease progresses severe kidney disease is established. We wonder whether in animals with advanced renal injury due to immune complex deposition in kidney tissue, we can while we treat Leishmaniasis, reduce the deposition of immune complexes with the use of immunosuppressants.

It is crucial to the realization of renal biopsy for deciding whether to institute immunosuppressive therapy prior to the use of specific treatment for canine leishmaniasis, and why immunosuppressants depending on the progression of glomerular disease opt. The clinical and laboratory monitoring is essential to optimize the therapeutic management and should be regular. Evaluation should include clinical signs and adverse effects of medicines.

Therapeutic efficacy can be evaluated by the impact of treatment on proteinuria (measured by the UPC), renal function (as measured by serum creatinine concentration), and albumin concentration. Treatment responses may be characterized as complete response, partial response or treatment failure. In the absence of apparent side effects in dogs, and showing a complete or a partial response to initial treatment of a minimum of 12-16 weeks therapy should be maintained. Thereafter, decrease treatment at a dose that maintains the response without worsening proteinuria, azotemia, or clinical signs. If there is no obvious response or therapeutic targets are not met should be considered alternative treatment. Regarding treatment of leishmaniasis in stages III and IV use allopurinol, achieving extend the life of patients, simultaneously treat to kidney failure. Using domperindona the results are better, improving the clinical symptoms of kidney failure and reducing antibody titer in the serum.

We did not opt for early treatment with allopurinol and antimonial because in our experience kidney failure precipitated, however, only with allopurinol and/or domperidone and treatment for kidney failure increases their life expectancy.

7. Valoración personal

La realización de este trabajo me ha servido para aprender como diagnosticar, manejar y hacer seguimiento sobre las posibles evoluciones y sus posibles actuaciones en cada caso de la insuficiencia renal en perros, así como sus diferentes abordajes terapéuticos haciendo hincapié en los casos de leishmaniosis con instauración de fallo renal.

He podido ampliar mis conocimientos sobre los diferentes fármacos para el tratamiento de leishmaniosis canina así como sus efectos tóxicos, además del manejo de fármacos inmunosupresores y del tratamiento estándar aplicable en todos los casos de insuficiencia renal independientemente de su causa.

La presencia de lesión renal en leishmaniosis canina está prácticamente presente en un gran número de animales afectados, y cuando el grado de lesión compromete la función renal debe

cambiarse el protocolo relegando el uso de leishmanicidas hasta que hayamos recuperado y evitado la progresión de la lesión; es en esta línea donde creo que he aportado protocolos alternativos y, sinceramente, me ha permitido revisar y aprender todos los aspectos terapeúticos del tratamiento de esta importante enfermedad en perros.

8. Agradecimientos

Me gustaría expresar mi agradecimiento a aquellas personas que, gracias a su colaboración, han contribuido a la realización de este Trabajo Fin de Grado:

En primer lugar, mi agradecimiento a Manuel Gascón, tutor de este trabajo, por su consejo, ayuda y dedicación durante el desarrollo de este trabajo, además de aportarme los casos clínicos que me han servido de modelo para realizar el planteamiento práctico de este trabajo.

Un agradecimiento especial a Pablo Gómez Ochoa, por su colaboración en la aportación de información científica, así como sus conocimientos y experiencia clínica, además de su ayuda.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonagura, J., Twedt, D.. (2014). Kirk's Current Veterinary Therapy . USA: Elsevier.
- Cavaliero, T., Arnold, P., Mathis, A., Glaus, T., Hofmann-Lehmann, R., and Deplazes, P. (1999). Clinical, Serologic, and Parasitologic Follow-Up after Long-Term Allopurinol Therapy of Dogs Naturally Infected with Leishmania infantum. *J Vet Intern Med*, 13, 330-334.
- Brown, S., Elliott, J., Francey, T., Polzin, D., and Vaden, S. (2013). Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup. *Consensus Statement J Vet Intern Med*, 27, S27–S43.
- Cortadellas, O. (2003). Efficacy of a Lipid Emulsion of Amphotericin B Desoxycholate in the Management of Canine Leishmaniasis. *J Vet Intern Med* , 17, 808–812 .
- Cortadellas, O., Fernández del Palacio, M.J., Talavera, J., and Bayon, A. (2008). Glomerular Filtration Rate in Dogs with Leishmaniasis and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*, 22:293–300, 8.
- Costa, F.A.L., Goto, H., Saldanha, L.C.B., Silva, S.M.M.S., Sinhorini, I.L., Silva T.C., and Guerra J.L. (2003). Histopathologic Patterns of Nephropathy in Naturally Acquired Canine Visceral Leishmaniasis. *Vet Pathol*, 40, 677-684.
- Denerolle, P., and Bourdoiseau, G. (1999). Combination Allopurinol and Antimony Treatment versus Antimony Alone and Allopurinol Alone in the Treatment of Canine Leishmaniasis (96 Cases). *J Vet Intern Med*, 13, 413–415.
- Equipo de redacción de IQB . (2010). AMFOTERICINA B . 12/12/2015, de Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica Sitio web: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a042.htm>
- Ferrer, L., Roura, X. (2010). Mecanismos patogénicos en la leishmaniosis canina. 18/10/2015, de Argos Portal Veterinaria Sitio web: <http://argos.portalveterinaria.com/noticia/6222/articulos-archivo/mecanismos-patogenicos-en-la-leishmaniosis-canina.html>
- Ferrer, L., Roura, X. (2011). Tratamiento de la leishmaniosis canina. 2/11/15, de Argos Portal Veterinaria Sitio web <http://argos.portalveterinaria.com/noticia.asp?ref=6787&cadena=alopurinol&como=2>

Goldstein, R.E., Brovida, C., Fernández del Palacio, M.J., Littman, M.P., Polzin, D.J., Zatelli, A., and Cowgill, L.D. (2013). Consensus Recommendations for Treatment for Dogs with Serology Positive Glomerular Disease IRIS Glomerular Disease Study Group. Consensus Statement J Vet Intern Med, 27, S60–S66.

Gómez Ochoa, P. (2004). Estudio de un nuevo tratamiento de la leishmaniosis canina. Valoración del efecto inmunomodulador de la domperidona. Tesis doctoral.. 5/3/2016, de Universidad de Zaragoza facultad de veterinaria Departamento de Patología Anima Sitio web: <https://zaguan.unizar.es/record/4098/files/TESIS-2009-078.pdf>

. Ikeda-garcia, F.A., Lopes R.S., Marques, F.J., de Lima, V.M., Morinishi, C.K., Zanette, M.F., Perri S.H., (2007). Clinical and parasitological evaluation of dogs naturally infected by leishmania (leishmania) chagasi submitted to treatment with meglumine antimoniate and allopurinol. Vet. Parasitol, 143, 254-259.

Littman, M.P., Daminet, S., Grauer, G.F., Lees, G.E., and van Dongen, A.M. (2013). Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of dogs with Suspected Glomerular Disease IRIS Canine GN Study Group Diagnosis Subgroup. Consensus Statement J Vet Intern Med, 27, S19–S26.

León, M. (2010). Nuevos avances en la asociación antimoniato de meglumina + alopurinol: el tratamiento de referencia para la leishmaniosis canina. Rincón Focus Technical Assistance , 9, 37-39.

Liste. F, Gascon. M. Allopurinol in the treatment of canine visceral leishmaniasis. Vet Rec 1995; 137:23-24.

Manna, L., Vitale, F., Reale, S., Picillo, E., Neglia, G., Vescio, F., Gravino, A.E. (2009). Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis. . The Veterinary Journal, 182, 441–445.

Miró Corrales, G., Solano Gallego, L. (2012). Enfermedades vectoriales del perro y el gato. Madrid: Acalanthis.

Plevraki, K., Koutinas, A.F., Kaldrymidou, H., Roumpies, N., Papazoglou, N.G. Saridomichelakis, M.N., Savvas, I., and Leondides, L. (2006). Effects of Allopurinol Treatment on the Progression of Chronic Nephritis in Canine Leishmaniosis (Leishmania infantum) . J Vet Intern Med, 20, 228-233.

Pressler, B., Vaden, S., Gerber, B., Langston, C., and Polzin, D. (2013). Consensus Guidelines for Immunosuppressive Treatment of Dogs with Glomerular Disease Absent a Pathologic Diagnosis IRIS Canine GN Study Subgroup on Immunosuppressive Therapy Absent a Pathologic Diagnosis. Consensus Statement J Vet Intern Med, 27, S55–S59.

Saló Mur, E. (2011). Novedades sobre leishmaniosis canina. 15/10/2015, de Clínica Veterinaria GranVia Barcelona. Sitio web: <http://www.clinica-veterinaria-barcelona.com/web/novedades-sobre-leishmaniosis-canina/>.

Segev, G., Cowgill, L.D., Heiene, R., Labato, M.A., and Polzin, D.J. (2013). Consensus Recommendations for Immunosuppressive Treatment of Dogs with Glomerular Disease Based on Established Pathology IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup. Consensus Statement J Vet Intern Med, 27, S44–S54.

Slappendel, R.J., and Teske, E. (1997). The effect of intravenous or subcutaneous administration of meglumine antimonate (glucantime) in dogs with leishmaniasis. A randomized clinical trial. 2/11/15, Veterinary Quarterly.

Solano-Gallego, L., Koutinas, A., Miró, G., Cardoso, L., Pennisi, M.G., Ferrer, L., Bourdeau, P., Oliva, G., Baneth, G. (2009). Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention. Veterinary Parasitology, 18, 1-18.

Solano Gallego, L. (2013). Leishmaniosis, una revisión actualizada. Zaragoza: Servet.

Rougier, S., Vouldoukis, I., Fournel, S., Péres, S., Woehrle, F. (2008). Efficacy of different treatment regimens of marbofloxacin in canine visceral leishmaniosis: A pilot study. Veterinary Parasitology, 153, 244–254.

Verde Arribas, M. (2014). Patología del sistema urinario. Patología general y propedéutica II. Universidad de Zaragoza, Zaragoza.

Zatelli, A., Borgarelli M., Santilli, R., Bonfanti, U., Nigrisoli, E., Zanatta, R., Tarducci, A., Guaraci, A. (2003). Glomerular lesions in dogs infected with leishmania organisms. AJVR, 64, 558-561.

Abreviaturas

ADN	ácido desoxirribonucleico
ARA	antagonistas de la angiotensina
ARB	bloqueadores de los receptores de la angiotensina
ARN	ácido ribonucleico
IECA	inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IgG	inmunoglobulina G
IgM	inmunoglobulina M
IM	intramuscular
IRC	insuficiencia renal crónica
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PU/PD	poliuria/polidipsia
RAA	eje Renina-Angiotensina-Aldosterona
UPC	ratio proteína-creatinina en orina

WSAVA-RSP World Small Animal Veterinary Association Renal Standardization Project