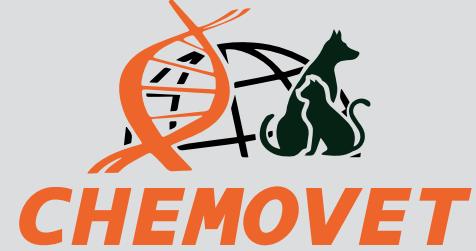


CHEMOFOSINE

EL MEDICAMENTO DE
CHEMOVET, DE PRIMERA
LINEA, PARA EL
CONTROL DE LA



Este medicamento es una opción sólida y confiable. Producto destinado al tratamiento de la leishmaniasis en perros.

Leishmaniosis canina

Leishmaniosis canina, enfermedad parasitaria transmitida por el insecto flebótomo y de gran prevalencia en la zona mediterránea. Si nuestro perro es picado por el flebótomo y le inocula el parásito

La leishmaniasis canina es una enfermedad infecciosa causada por el parásito Leishmania. La leishmaniosis canina (o leishmaniasis) está causada por un protozo parásito, se propaga gracias a la picadura del mosquito de la especie Phlebotomus.

Así pues, esta enfermedad solo puede transmitirse en zonas endémicas del mosquito phlebotomus, que son principalmente las provincias de Salta, Jujuy, Misiones y Corrientes, y de forma estacional, ya que el mosquito solo es activo entre los meses de Septiembre a Marzo, y dependiendo directamente del calor o la sequía del año.

Factores del animal a tener en cuenta son las razas y la edad del animal

Razas: Las razas de perros más proclives a desarrollar la enfermedad son el Rottweiler, el pastor alemán y el bóxer.

Edad: también es un factor a tener en cuenta, ya que los perros jóvenes, menores de 3 años, y los mayores de 8, tienen mayor prevalencia de contagio.

Los perros no son el único reservorio, y otras muchas especies son susceptibles de contagiarse de leishmaniasis, entre ellas, los humanos.



CHEMOFOSINE



Leishmaniosis Visceral Canina en la República Argentina

Descripción

La leishmaniasis o enfermedad de Kala-Azar, es una enfermedad parasitaria y zoonótica (enfermedad que puede transmitirse de animales a personas), causada por la transmisión de diferentes especies de protozoos del género *Leishmania* a través de la picadura de las hembras de los mosquitos chupadores de sangre pertenecientes a la familia Psychodidae del tipo Lutzomia (popularmente conocidas como mosca de arena o jején). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, van desde úlceras cutáneas que cicatrizan espontáneamente hasta formas fatales en las cuales se presenta afectación severa de medula ósea, del hígado y del bazo.

La leishmaniasis afecta tanto a perros como a humanos. En cuanto a los animales silvestres como zarigüeyas, coatíes y osos hormigueros entre otros, son portadores asintomáticos del parásito, por lo que se les considera animales reservorios.

Manifestaciones clínicas

a-Leishmaniasis cutánea

La forma clínica en humanos conocida como Leishmaniasis cutánea se caracteriza por la

aparición de úlceras cutáneas indoloras en el sitio de la picadura. La piel puede tornarse grisácea, oscura, reseca y escamosa. Estas lesiones pueden curar espontáneamente o después de una terapia de 20 a 30 días con fármacos basados en el antimonio. Puede también afectar a las membranas mucosas. Enfermedad de la piel (leishmaniosis cutánea), cuyos síntomas son, entre otros:

- Mácula o pápula eritematosas
 - Úlcera cutánea que se forma en el área de la lesión original, que sana muy lentamente en cuestión de meses
 - Pueden formarse lesiones más pequeñas alrededor de la úlcera (lesiones satélites)
- Los síntomas en las membranas mucosas pueden ser:
- Obstrucción nasal
 - Rinorrea
 - Hemorragia nasal
 - Úlceras y erosión tisular (boca, lengua, encías, labios, nariz, y tabique nasal)
 - Dificultad para deglutir (disfagia) con compromiso esofágico
 - Dificultad para respirar con compromiso traqueal

CHEMOFOSINE

EL MEDICAMENTO DE
CHEMOVET, DE PRIMERA
LINEA, PARA EL
CONTROL DE LA
LEISHMANIASIS
CANINA



b-Leishmaniasis visceral

La Leishmaniasis visceral es la forma clínica más grave, llegando a ser una causa relativamente frecuente de muerte en ciertos países, como es el caso de India, Sudan y Brasil. Esta presentación llega a ser fatal si no se trata a tiempo. Se caracteriza por un aumento del tamaño del hígado y del bazo, afectando a sus diferentes funciones; acompañada por distensión abdominal severa, deterioro del estado general, desnutrición y afectación de la médula ósea, produciendo anemia, leucopenia (disminución de los glóbulos blancos, células encargadas de la defensa frente a agentes externos) y trombocitopenia (disminución del número de plaquetas).

En los niños, la infección sistémica empieza regularmente de una manera súbita con vómitos, diarrea, fiebre y tos. En los adultos, se presenta una fiebre que dura de 2 semanas a 2 meses acompañada de síntomas inespecíficos como fatiga, debilidad y pérdida del apetito. La debilidad aumenta con la progresión de la enfermedad. La muerte, en caso de dejar la enfermedad a su evolución natural, generalmente se presenta en un período de dos años como resultado de complicaciones (como otras infecciones) más que de la enfermedad misma.

Causas, incidencia y factores de riesgo

Como ya se ha explicado, la leishmaniasis es una enfermedad producida por un parásito que se suele transmitir al ser humano desde otras especies animales a través de la picadura de un mosquito. Suele darse por lo tanto en medios de vida rurales, en lugares donde existe un mayor contacto entre hombre y otros animales.

Excepto en Australia, se ha informado de casos de infección por Leishmania en casi todos los continentes. En los países de América, esta infección puede encontrarse desde el sur de México hasta el continente Sudamericano.

Diagnóstico

Evaluación inicial:

El diagnóstico de leishmaniasis se apoya en los siguientes puntos:

- Antecedentes de exposición a la picadura de la mosca de arena o jején.
- Antecedentes de haber estado en áreas conocidas por la presencia de leishmaniosis
- Antecedentes de contacto con animales, sobre todo perros, pero también otros mamíferos citados anteriormente.
- Analítica, en la que puede aparecer pancitopenia.(anemia, leucopenia, trombopenia)

CHEMOFOSINE



El diagnóstico definitivo de la Leishmaniasis requiere la visualización del parásito. Las muestras del sitio infectado se tiñen con Giemsa o tinción de Romanowsky y los amastigotes se examinan al microscopio, observándose unas células ovaladas, de 2 a 4 mm de diámetro con un núcleo y un kinetoplasto (este es una estructura mitocondrial especializada que contiene un ADN específico).

Resumen del proceso de diagnóstico:

El diagnóstico de la leishmaniasis canina generalmente involucra una combinación de evaluación clínica, pruebas serológicas y moleculares, junto con el análisis de muestras biológicas (sangre, biopsias, médula ósea) para confirmar la presencia del parásito Leishmania.

a)-**Evaluación clínica:** El diagnóstico comienza con una evaluación clínica exhaustiva del perro. El veterinario observa signos y síntomas típicos de la enfermedad comunes de la leishmania:

Úlceras en la piel (dermatitis).

Pérdida de pelo, especialmente en las orejas, ojos y nariz.

Linfonodos aumentados de tamaño (linfoadenopatía).

Fatiga, pérdida de peso y decaimiento general.

Lesiones o cambios en las uñas, ojos (queratitis) y riñones

b)-**Diagnóstico serológico:** mediante pruebas diagnósticas como serología (por ejemplo, ELISA o PCR) para detectar Enfermedad de Leishmania. Estas pruebas miden los anticuerpos que el sistema inmunológico del perro produce en respuesta al parásito Leishmania. Generalmente, las pruebas serológicas se hacen con una muestra de sangre

c)-Pruebas moleculares (PCR): Identifican el ADN del parásito en tejidos del perro. La PCR es una de las pruebas más confiables y sensibles, pero un enfoque integral que combina varios métodos de diagnóstico es el más efectivo para confirmar la infección

d)-**Determinación de carga parasitaria:** Se pueden tomar muestras de sangre o tejido para realizar un conteo de la carga parasitaria y medir la presencia de Leishmania en los perros antes de iniciar el tratamiento.

-Frotis sanguíneo: Leishmania (forma).

-Biopsia y examen de tejidos

Muestra de médula ósea o ganglios linfáticos:
Biopsias cutáneas

e)- **Exámenes adicionales según la forma de**

CHEMOFOSINE

EL MEDICAMENTO DE
CHEMOVET, DE PRIMERA
LINEA, PARA EL
CONTROL DE LA
LEISHMANIASIS
CANINA



enfermedad:

Leishmaniasis cutánea: Se realiza un examen dermatológico, biopsia de piel (prueba cutánea de Montenegro) o médula ósea, donde se pueden apreciar los parásitos, y pruebas serológicas para confirmar la infección.

Leishmaniasis visceral: Además de las pruebas de laboratorio ya mencionadas (PCR, biopsias, frotis de sangre), el veterinario puede realizar análisis de función renal y hepática, ya que la leishmaniasis visceral puede afectar estos órganos

e)-Análisis de sangre: Hematología: Identificación de cambios hematológicos que sugieren infección

Tratamiento:

Tradicionalmente se ha utilizado en el tratamiento de la leishmaniasis canina, dos agentes con antimonios pentavalentes como el antimonato de meglumina y el estibogluconato de sodio que requieren múltiples aplicaciones intravenosas y pueden causar efectos secundarios gastrointestinales y renales. Otra variante terapéutica fue el allopurinol, compuesto de hipoxantina, administrado por vía oral, más económico, pero que debía utilizarse

por un largo tiempo (6 meses o más) y que produce una mejora clínica pero no la cura parasitológica de la enfermedad, como también su uso puede producir urolitiasis graves. El tratamiento de la leishmaniosis visceral canina una enfermedad es progresiva y puede causar daños severos a los órganos internos, particularmente el hígado, los riñones y el bazo. El tratamiento de la leishmaniasis ha sido históricamente complicado debido a la falta de opciones eficaces y seguras.

El desarrollo y disponibilidad del producto **CHEMOFOSINE** basado en el principio activo miltefosina, es una opción sólida y confiable y menos invasiva a diferencia de otros tratamientos

¿Por qué elegir CHEMOFOSINE?

a-Eficacia comprobada: La miltefosina es un tratamiento aprobado para la leishmaniasis, y ha demostrado ser efectiva en la erradicación de los parásitos causantes de la enfermedad. Estudio tras estudio, ha mostrado resultados positivos en la reducción de la carga parasitaria y la mejora clínica de los perros afectados.
b-Fácil administración: Comodidad de uso. Comprimidos bi-ranurados que pueden fraccionarse fácilmente. La vía oral evita los incon-

CHEMOFOSINE



venientes de la vía parenteral. Las características de absorción y eliminación de **CHEMOFOSINE** son adecuadas para la administración oral una sola vez al día. Se han realizado múltiples estudios de farmacocinética de miltefosina en animales de laboratorio y específicamente en el perro. En ellos se ha evaluado la absorción por vía oral, las concentraciones plasmáticas, la permanencia en el plasma, la distribución en el organismo y la eliminación urinaria y fecal. Los datos obtenidos indican una absorción oral muy alta, que permite su uso por esta vía. Además, la eliminación lenta del fármaco facilita la administración única diaria, manteniendo con ello unas concentraciones plasmáticas suficientemente elevadas como para producir sus efectos terapéuticos. Los datos sugieren también un metabolismo amplio pero muy lento, y una ausencia de metabolismo de primer paso hepático

c- Seguridad: Estudio de los efectos secundarios posibles, como vómitos, diarrea, o alteraciones en los análisis de sangre (como los niveles de enzimas hepáticas o renales). Estos estudios se realizan para asegurar que el tratamiento no cause daños graves a la salud del perro. Sin embargo, estos efectos si aparecen son temporales y se pueden manejar median-

te ajustes en la dosificación o en la administración del medicamento

d- Tratamiento corto y seguro: **CHEMOFOSINE** ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro y de corto plazo de administración. El potencial terapéutico de **CHEMOFOSINE** se alcanza con tan solo 28 días de administración.

Administración de CHEMOFOSINE

a-Los perros del grupo de tratamiento recibieron el producto **CHEMOFOSINE**, respetando la dosis y frecuencia recomendadas por el fabricante y según protocolos establecidos.

b-Durante el tratamiento, se deben monitorear los efectos secundarios potenciales, como vómitos, diarrea o signos de toxicidad hepática o renal.

c-Seguimiento y evaluación durante el tratamiento.

-**Monitoreo clínico regular:** Se realizó un seguimiento semanal de los perros para evaluar la evolución clínica. Se observaron cambios en los síntomas (mejoría de las lesiones cutáneas, aumento de energía, normalización de la temperatura corporal).

-**Evaluación de efectos secundarios:** Se registraron todos los efectos adversos que puedan surgir durante el tratamiento, como reaccio-

CHEMOFOSINE

EL MEDICAMENTO DE
CHEMOVET, DE PRIMERA
LINEA, PARA EL
CONTROL DE LA
LEISHMANIASIS
CANINA



nes gastrointestinales o hepáticas.

-Pruebas de carga parasitaria: Se tomaron muestras periódicas de sangre o tejidos (por ejemplo, en la semana 2, semana 4 y al final del tratamiento) para evaluar la respuesta al tratamiento. La carga parasitaria se evalúa mediante PCR o microscopía.

d- Evaluación final

Al final del tratamiento (después de 4 semanas), se realizó una evaluación clínica final. Se compararon los resultados clínicos antes y después del tratamiento.

e- Análisis de resultados

a. Evaluación clínica

- Mejoría clínica de los síntomas.
- Disminución de las lesiones cutáneas, estado general del animal, peso corporal, etc
- Reducción de la carga parasitaria en sangre o tejidos.
- Tolerancia y seguridad en el principio activo, por registro y análisis de los efectos secundarios.

Dosificación: CHEMOFOSINE se administra a razón de 2 mg/kg de miltefosina

Presentación del producto: CHEMOFOSINE

(miltefosina) 20 mg.

Vía de administración: Oral

Cantidad de aplicaciones: Una vez al día

Intervalo entre aplicaciones: 24 hs

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento queda a criterio del Médico Veterinario actuante. En general se recomienda como duración del tratamiento 28 días

Farmacocinética:

Absorción: Despues de su administración oral, la absorción fue lenta pero completa en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad absoluta entre 82% y 94% en ratas y perros, respectivamente, y con una concentración máxima entre 4 y 48 horas después de su aplicación. La depuración plasmática del compuesto fue muy baja y su eliminación media tomó 84 y 159 horas en ratas y perros, respectivamente.

Distribución. Se alcanzan altas concentraciones de miltefosina en riñón, mucosa intestinal, hígado y bazo. No se han realizado estudios relacionados con la transferencia placentaria, pero según los resultados de estudios de reprotoxicidad, se puede asumir que esta transferencia está presente.

Metabolismo y excreción. La fosfocolina D metaboliza la miltefosina y libera colina que es



CHEMOFOSINE



luego empleada para la biosíntesis de acetil-colina o lecitina. El hexadecanol, la cadena más larga de grasas que surge del desdoblamiento de la miltefosina, puede oxidarse a ácido palmítico y entrar a la biosíntesis de lípidos oa la beta-oxidación. No hay relación de la miltefosina con los sistemas enzimáticos CYP y CYP3A, por lo que no se espera que haya competencia metabólica o inducción del metabolismo de otras drogas que sean metabolizadas por estos sistemas.

Eliminacion; La miltefosina se elimina principalmente por vía fecal y aproximadamente el 10% de la dosis administrada se elimina sin metabolizar en las heces. La eliminación de miltefosina por la orina es ínfima

Farmacodinámica:

El mecanismo de acción de la miltefosina contra la Leishmania se basa sobre su acción sobre las vías metabólicas fosfolipídicas del parásito; es una molécula lipofílica e hidrofóbica, y por ello es capaz de penetrar membranas celulares y causar el rápido metabolismo de eter-fosfolípidos en especies de Leishmania.

Miltefosina interrumpe las vías de señalización celular y la síntesis de la membrana celular del parásito a través de distintos puntos de acción

tales como: - inhibe la biosíntesis de fijadores GFI (glicosil-fosfatidil-inositol), complejo clave para la supervivencia intracelular de los amastigotes, -Perturba la transducción de la señal a nivel de fosfolipasa C y proteinkinasa C específicas de Leishmania, ejerciendo regulación y control de su crecimiento y diferenciación celular, - Inhibe la biosíntesis de fosfatidilcolina, molécula de la bicapa lipídica de la membrana celular de Leishmania.

A causa de todos estos efectos en el parásito, la miltefosina finalmente induce su muerte celular similar a una apoptosis (muerte celular programada)

En cuanto a su eliminación *in vitro* tuvo significativa actividad contra el estadio extracelular del promastigote e intracelular del amastigote. Su eliminación *in vivo* demostró tener un gran efecto supresor de amastigotes de *L. infantum*.

La leishmaniasis canina es una enfermedad letal debida a *Leishmania infantum* transmitida por la picadura de un insecto (*Phlebotomus spp*). La miltefosina tiene una marcada actividad directa antileishmanica *in vitro* y en modelos animales contra *L. donovani* (sistemas de prueba de promastigotes y amastigotes) y *L. infantum*.

CHEMOFOSINE

EL MEDICAMENTO DE
CHEMOVET, DE PRIMERA
LINEA, PARA EL
CONTROL DE LA
LEISHMANIASIS
CANINA



Se piensa que la miltefosina inhibe la penetración de las especies de Leishmania en los macrófagos por su interacción con los anclajes de glicosomas y glucosilfosfatidilinositol (esencial para la supervivencia intracelular del Leishmania) e interfiere en la transducción de señales de la membrana del Leishmania inhibiendo la fosfolipasa C

Conclusiones

CHEMOFOSINE es una Nueva Alternativa para el Tratamiento de la Leishmaniasis Canina

CHEMOFOSINE, cuyo principio activo es la miltefosina, un análogo de los fosfolípidos compuesto de ésteres con varios grupos alquilo de cadena larga saturados e insaturados, se mostró similar a compuestos metabolizados por Leishmania y constituye una nueva herramienta para el tratamiento clínico y parasitológico de los enfermos de Leishmaniosis

Ventajas

- Nuevo mecanismo de acción contra la Leishmania.
- No dependiente del sistema inmune.
- Sin alteración de los parámetros sanguíneos.
- No contraindicado en perros con insuficien-

cia renal.

- Solución oral una vez por día durante 28 días.
- Sin inyecciones dolorosas para el animal.
- Facilidad de uso para el tutor.

Contraindicaciones

- Debido a su poco conocimiento en cuanto a la toxicidad reproductiva de la Miltefosina no debe usarse en perras gestantes, lactantes ni de cría.
- No usar en caso de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- No presenta efectos adversos en los parámetros hematológicos y bioquímicos, particularmente renales y hepáticos, a dosis recomendadas.

