

FRONTLINE TRI-ACT: PROTECCIÓN AVANZADA FRENTE A LA INFECCIÓN POR *LEISHMANIA*

LA LEISHMANIOSIS CANINA: UNA ENFERMEDAD ZONÓTICA EN EXPANSIÓN

LA LEISHMANIOSIS CANINA SE CONSIDERA UNA ENFERMEDAD EMERGENTE DEBIDO A LA EXPANSIÓN QUE ESTÁ SUFRIENDO A LO LARGO DE NUESTRA GEOGRAFÍA, Y TAMBIÉN POR SU APARICIÓN EN PAÍSES CLÁSICAMENTE LIBRES DE ELLA.

FRONTLINE TRI-ACT REDUCE EL RIESGO DE INFECCIÓN POR *LEISHMANIA* DURANTE 4 SEMANAS GRACIAS A SU EFECTO REPELENTE FRENTE AL FLEBOTOMO.

Marta León, DVM, PhD

Asesora Técnica Veterinaria Pet Vet
Boehringer Ingelheim

La leishmaniosis canina (LCan) es una enfermedad infecciosa causada por *Leishmania infantum*, un protozoo transmitido por la picadura de flebotomos, y *Phlebotomus perniciosus* es su principal vector en España. Aunque existen otras vías de transmisión, la vectorial es la más importante.

Se considera que el perro es el principal reservorio del parásito aunque otros animales, como ratas, zorros, caballos, gatos, liebres y conejos, también pueden serlo. Además, el ser humano puede verse también afectado, y la leishmaniosis humana es considerada una de las enfermedades parasitarias zoonóticas más importantes a nivel mundial.

Se trata de una enfermedad altamente endémica en países del Mediterráneo, entre los que España es uno de los más afectados. Además, durante las pasadas décadas, ha habido un incremento en la distribución geográfica y densidad de los flebotomos, lo cual puede ser atribuido tanto al cambio climático como a cambios ecológicos y medioambientales, entre otros. De esta manera, la LCan se considera una enfermedad emergente debido a la expansión que está sufriendo a lo largo de nuestra geografía, y también por su aparición en países clásicamente libres de ella. **En España, un estudio reciente realizado por el Grupo de Investigación de la profesora Guadalupe Miró muestra que la infección está presente en toda la geografía peninsular de España¹ (figura 1). Además, otro estudio publicado en 2020, y patrocinado por Boehringer Ingelheim, muestra la presencia de infección en todas las regiones del norte de España, de este a oeste² (figura 2).**

La LCan es una enfermedad generalizada, caracterizada por una evolución crónica, que incluye lesiones cutáneas e

infección sistémica. Los tratamientos pueden reducir los síntomas, pero no logran eliminar el parásito, de manera que las recurrencias son observadas comúnmente.

LA PREVENCIÓN DE LA LEISHMANIOSIS CANINA ES ESENCIAL

La prevención de la leishmaniosis canina es especialmente importante al tratarse de una enfermedad zoonótica, que puede llegar a ser grave para los perros (y las personas). Además, el tratamiento y el seguimiento de un perro enfermo de leishmaniosis pueden llegar a ser complicados.

La primera medida de prevención de la leishmaniosis en el perro, que también puede reducir el riesgo en humanos, es actuar frente a los flebotomos mediante el uso de insecticidas efectivos con actividad repelente que prevengan sus picaduras.

La mayor parte de los insecticidas repelentes contienen piretroides (productos *spot-on* o collares a base de permetrina, deltametrina o flumetrina). Proporcionan eficacia repelente frente al flebotomo, demostrada tanto en estudios experimentales como de campo y, además, algunos de ellos han demostrado disminuir la prevalencia de LCan en áreas endémicas, de forma que también, indirectamente, reducen el riesgo de transmisión a las personas.

La segunda medida de prevención se basa en prevenir el desarrollo de la enfermedad mediante el uso de inmunoterapia (vacunas, domperidona, nucleótidos). La combinación de los productos repelentes con la inmunoterapia es recomendada en ocasiones⁴.

Frontline Tri-Act reduce el riesgo de infección por *Leishmania* durante 4 semanas gracias a su efecto repelente frente al flebotomo.

FRONTLINE TRI-ACT: EFICACIA REPELENTE E INSECTICIDA FRENTE A *PHLEBOTOMUS PERNICIOSUS*

Frontline Tri-Act es una combinación de fipronil (6,76 mg/kg) y permetrina (50,48 mg/kg), y está indicado para el tratamiento y prevención de pulgas y garrapatas, así como para repeler y matar insectos voladores como flebotomos, mosquitos y moscas de los establos.

Su efecto insecticida y repelente frente a *Phlebotomus* spp. durante varias semanas fue demostrado en estudios experimentales⁵.

■ **Eficacia repelente:** Frontline Tri-Act impide que el flebotomo pique, evitando el daño directo en el perro además del riesgo de transmisión de la infección (figura 3).

■ **Eficacia insecticida:** Frontline Tri-Act mata rápidamente al flebotomo, lo cual implica que este no pique a otro perro u hospedador y no le transmita la infección (figura 4).

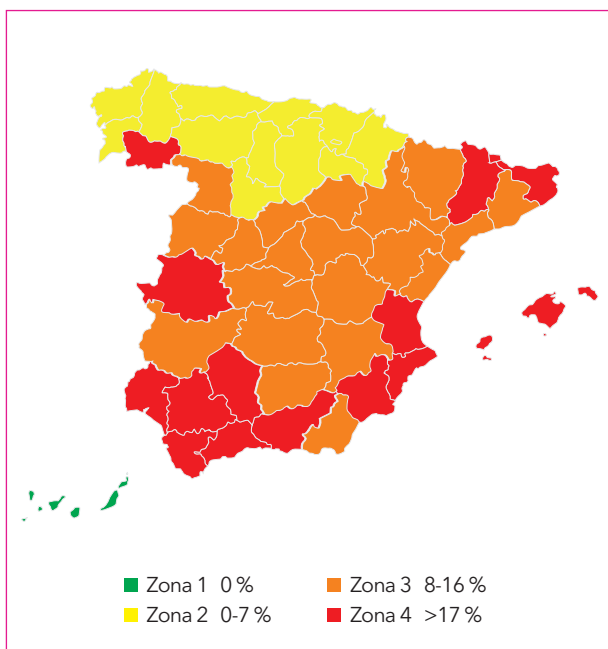


Figura 1. Seroprevalencia de la infección por *L. infantum* en España: compendio de dos mapas que marcan la seroprevalencia de infección por provincia según una revisión de la literatura publicada entre 1985 y 2019 y según un estudio serológico realizado entre 2011-2016.

Mapa adaptado del publicado por el Grupo de Investigación de la profesora Guadalupe Miró de la Facultad de Veterinaria de Madrid en: Gálvez R et al. Parasites Vectors, 2020;13:204¹.

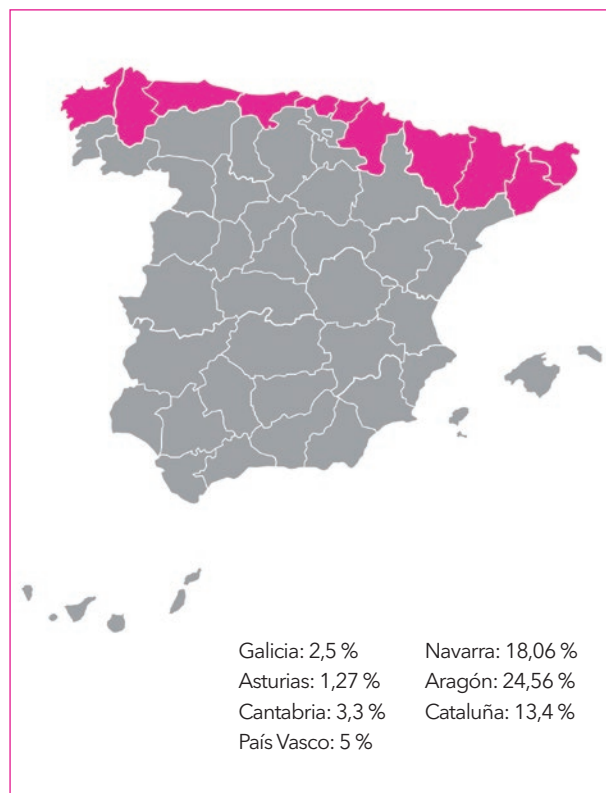


Figura 2. Tasas de prevalencia de *Leishmania* en todas las provincias del norte de España.

Mapa publicado en: Díaz-Regañón et al. Parasites & Vectors, 2020;13:301².

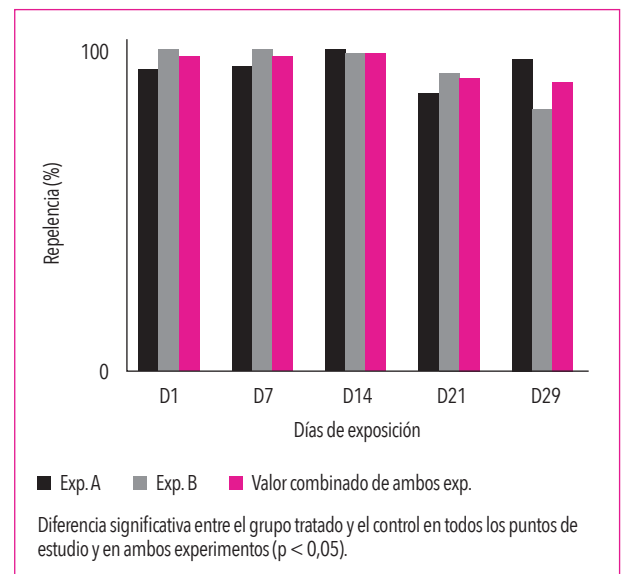


Figura 3. Porcentaje de repelencia frente a *P. perniciosus* en perros tratados con la combinación de fipronil y permetrina (exp. A y B) según medidas geométricas.

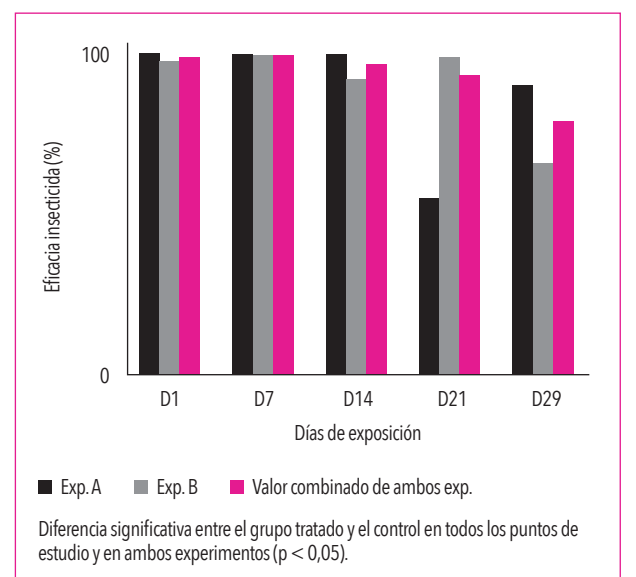


Figura 4. Porcentaje de eficacia insecticida frente a *P. perniciosus* observado a las 4 horas postexposición en perros tratados con la combinación de fipronil y permetrina (exp. A y B) según medias geométricas.

VARIOS ESTUDIOS BAJO CONDICIONES NATURALES DE EXPOSICIÓN DEMUESTRAN LA EFICACIA DE FRONTLINE TRI-ACT EN LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR LEISHMANIA

Dada la actividad repelente de Frontline Tri-Act frente a flebotomos, pudo ser supuesto que aplicaciones regulares del producto podrían reducir el número de picaduras de flebotomos, disminuyendo así indirectamente la transmisión potencial de *Leishmania* y la leishmaniosis clínica.

La eficacia de Frontline Tri-Act en la prevención de la leishmaniosis en los perros fue valorada inicialmente en dos estudios:

- Se realizó un primer estudio experimental bajo condiciones naturales de exposición entre abril-octubre de 2015 en una zona con alta seroprevalencia de leishmaniosis (48 %). Se incluyeron 2 grupos de perros: un grupo tratado con un collar de deltametrina y otro grupo tratado con 5 tratamientos mensuales de Frontline Tri-Act. Al final del estudio, en el grupo tratado con el collar de deltametrina, 3/25 perros fueron positivos a *Leishmania*; en el grupo tratado con Frontline Tri-Act, 0/31 perros fueron positivos a *Leishmania*. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos⁶.
- En otro estudio de campo realizado entre mayo de 2016 y enero de 2017 en una zona hiperendémica de leishmaniosis (54,6 % de seroprevalencia), 41 perros fueron tratados con Frontline Tri-Act + NexGard Spectra durante 6 meses. Los 35 perros negativos a *Leishmania* antes del estudio permanecieron negativos hasta el final del estudio⁷.

Recientemente, un estudio clínico de campo de 1 año de duración ha demostrado la eficacia de Frontline Tri-Act en la prevención de la infección por *Leishmania*⁸.

ESTUDIO EXPERIMENTAL DE 1 AÑO DE DURACIÓN DE LA COMBINACIÓN PERMETRINA-FIPRONIL EN LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LEISHMANIA INFANTUM EN PERROS BAJO EXPOSICIONES NATURALES

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio clínico de campo de 1 año de duración se llevó a cabo en un área altamente endémica de LCan en el norte de Grecia (48 % de seroprevalencia) desde abril de 2018 hasta marzo de 2019, e incluyó 3 fases:

FASE 1: EXPOSICIÓN DE CAMPO DURANTE LA ESTACIÓN DE TRANSMISIÓN DE LEISHMANIA (DÍA 0 A DÍA 196)

- 40 perros Beagle:
 - Clínicamente sanos y negativos a la infección por *L. infantum* (PCR y ELISA).
 - Asignados aleatoriamente a 2 grupos de 20 perros y tratados durante 7 meses:
 - Grupo 1: tratado simuladamente con agua estéril (control negativo).
 - Grupo 2: tratado con Frontline Tri-Act según las instrucciones de registro.
- Cada grupo fue mantenido en una perrera abierta a insectos (subunidades separadas e idénticas).



Figura 5. Hembra de *P. perniciosus* después de alimentarse.

- Mensualmente se llevaron a cabo exámenes clínicos, frotis conjuntivales y extracción de sangre.
- Los flebotomos se atrapaban mediante trampas de luz tipo CDC cada dos semanas.

FASE 2: MONITORIZACIÓN DE LOS PERROS MEDIANTE SEROLOGÍA Y PCR TRAS LA ESTACIÓN DE FLEBOTOMOS (DÍA 197 A DÍA 252)

- Ambas perreras se hicieron a prueba de insectos por cubrir las completamente con redes impregnadas de deltametrina.
- Mensualmente se llevaron a cabo exámenes clínicos, frotis conjuntivales y extracción de sangre.
- Se extrajo médula ósea (al final de la fase 2).
- Se activaron trampas de luz tipo CDC cada 2 semanas dentro y fuera de cada una de las perreras para confirmar la ausencia de vectores activos

FASE 3: CHEQUEO POSTINVIERNO (DÍA 253 A DÍA 350)

- Los perros fueron adoptados por propietarios privados.
- Se llevaron a cabo frotis conjuntivales, extracción de sangre y extracción de médula ósea para PCR.

PARÁMETROS

La variable principal fue el porcentaje de perros en cada grupo que llegó a ser positivo a la infección por *L. infantum*:

- Detección de *L. infantum* en frotis conjuntivales y médula ósea usando PCR.
- Detección de infección por *L. infantum* mediante serología usando ELISA, IFI y el SNAP *Leishmania* de IDEXX.

Valoración de la leishmaniosis clínica:

- Valoración clínica.
 - Extracción de sangre para hematología (recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina) y bioquímica (creatinina, ALT y electroforesis de proteínas).
 - Extracción de orina para concentraciones de proteína y creatinina.
- Confirmación del desafío con flebotomos durante la fase 1:
- Los especímenes capturados en las trampas fueron identificados individualmente usando claves morfológicas, y contados.

RESULTADOS

Exposición a los flebotomos (figura 6):

- La presencia de flebotomos se observó únicamente durante la fase 1. Se identificaron dos especies: *Phlebotomus perniciosus* var. *tobbi* y *Phlebotomus neglectus*.
- Los recuentos fueron todos negativos en la fase 2, lo que confirmó la ausencia de exposición durante esta fase.

Detección de la infección por *Leishmania* en perros (figura 7):

- Al final del estudio, todos los animales tratados con Frontline Tri-Act permanecieron negativos, mientras que un 35 % (7/20) según la PCR, y un 30 % (6/20) según la serología, de los perros del Grupo Control fueron positivos a *L. infantum*.
- Las PCR permitieron identificar un perro infectado adicional (que era serológicamente negativo en el Día 350) del Grupo Control.

Valoración de la leishmaniosis clínica:

- Todos los animales presentaron hematologías normales durante el estudio.
- No hubo disminución de la condición general (amiotrofia, pérdida de peso), ni lesiones cutáneas indicativas de leishmaniosis canina.
- Al final del estudio, 4 perros infectados por *Leishmania* en el Grupo Control presentaron anomalías en la función renal según el análisis del ratio proteína/creatinina en orina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gálvez R et al. Latest trends in *Leishmania infantum* infection in dogs in Spain, Part I: mapped seroprevalence and sand fly distributions. *Parasites Vectors*, 2020;13:204 <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04081-7>
2. Díaz-Regañón D, Roura X, Suárez ML, León M, Sainz A. Serological evaluation of selected vector-borne pathogens in owned dogs from northern Spain based on a multicenter study using commercial test. *2020;13:301*
3. Frédéric Beugnet, Lénaig Halos, Jacques Guillot. *Textbook of Clinical Parasitology in dogs and cats*. Ed. Grupo Asís Biomedica S.L., 2018
4. Miró G et al. Novel areas for prevention and control of canine leishmaniosis. *Trends in Parasitology*, 2017;33(9):718-730
5. Dumont et al. Repellent and insecticidal efficacy of a new combination of fipronil and permethrin against the main vector of canine leishmaniosis in Europe (*Phlebotomus perniciosus*). *Parasites & Vectors*, 2015;8:49
6. Papadopoulos E, Angelou A, Diakou A, Halos L, Beugnet F. Five-month serological monitoring to assess the effectiveness of permethrin/fipronil (Frontline Tri-Act®) spot-on in reducing the transmission of *Leishmania infantum* in dogs. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports* 7, 2017;48-53
7. Abbate et al. Six-month field efficacy and safety of the combined treatment of dogs with Frontline Tri-Act® and NexGard Spectra®. *Parasites & Vectors*, 2018;11:425
8. Papadopoulos E, Angelou A, Madder M, Lebon W, Beugnet F. Experimental assessment of permethrin-fipronil combination in preventing *Leishmania infantum* transmission to dogs under natural exposures. *Veterinary Parasitology: X* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.vpox.2020.100026>

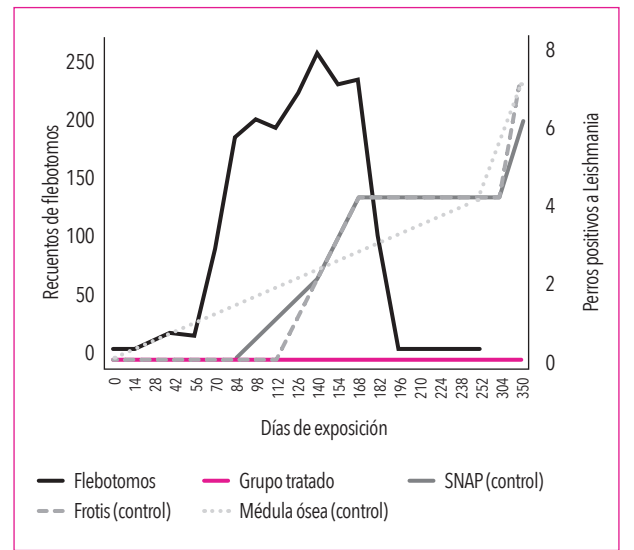


Figura 6. Resultado de la exposición a flebotomos.

	NÚMERO TOTAL DE PERROS POSITIVOS A <i>L. INFANTUM</i>		REDUCCIÓN DEL RIESGO DE TRANSMISIÓN DE <i>L. INFANTUM</i>
	PCR (hisopo conjuntival y médula ósea)	Serología (ELISA, IFAT, SNAP*)	
Grupo Control	7/20	6/20	100 %
Grupo Frontline Tri-Act	0/19*	0/19*	
Valor p (Fisher)	0,0083	0,02	

Figura 7. Detección de la infección por *Leishmania*.

CONCLUSIÓN

En este estudio clínico de campo, las administraciones mensuales de una combinación de fipronil y permethrina (Frontline Tri-Act) proporcionaron una eficacia preventiva completa (100 %) frente a la infección por *Leishmania infantum* en perros de un área endémica durante la estación de transmisión.

Frontline Tri-Act marca la diferencia en la eficacia frente a ectoparásitos vectores de enfermedad

- Frontline Tri-Act es el único antiparasitario en *spot-on* indicado para reducir el riesgo de infección por *Leishmania*.
- Frontline Tri-Act es el único antiparasitario en *spot-on* indicado para matar *Phlebotomus perniciosus* durante varias semanas.
- Frontline Tri-Act es el único antiparasitario indicado para repeler y matar al mosquito tigre *Aedes albopictus*.

Además...

- Frontline Tri-Act mata rápidamente pulgas y garrapatas, dentro de las 6 horas, durante todo el mes, a partir de los 2 días de tratamiento.
- Frontline Tri-Act reduce el riesgo de babesiosis y ehrlichiosis en los perros.