

Evaluación de doxiciclina a diferentes dosis en el tratamiento de la dirofilariosis canina (*Dirofilaria immitis*): ¿Estamos administrando demasiado antibiótico?

Noelia Costa-Rodríguez¹, Daniel Vera-Rodríguez¹, Rodrigo Morchón², Soraya Falcón-Cordón¹, Yaiza Falcón-Cordón¹, José Alberto Montoya-Alonso¹, Elena Carretón¹.

1. Medicina Interna, Facultad de Veterinaria, Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España.
2. Laboratorio de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, España.

Resumen

Este estudio evalúa el impacto de la doxiciclina en los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) como marcador de inflamación en perros con dirofilariosis (*Dirofilaria immitis*) y su eficacia frente a la bacteria *Wolbachia pipientis*. Para ello, se administró doxiciclina a dos grupos de perros con dirofilariosis a diferentes dosis (grupo A: 10 mg/kg/12h, n=10 y grupo B: 5 mg/kg/12h, n=10) durante 30 días. Se midieron las concentraciones de PCR al inicio (día 0) y al final del tratamiento con antibiótico (día 30). En el día 0, los valores de PCR se situaron en valores patológicos (PCR >20 mg/L) en ambos grupos (grupo A: 27,80±24,52 mg/L y grupo B: 32,38±54,52 mg/L). En día 30, ambos grupos experimentaron una significativa disminución de los niveles de PCR (p< 0.05), situándose dentro de los valores fisiológicos en ambos casos. La disminución de PCR respalda la hipótesis de que la reducción de *Wolbachia* es eficaz tanto a 10 mg/kg/12h como a 5 mg/kg/12h, contribuyendo a mitigar la respuesta inflamatoria en la dirofilariosis canina. Para confirmar estos hallazgos, es necesario llevar a cabo futuros estudios con muestras más amplias para validar estos resultados.

Objetivo

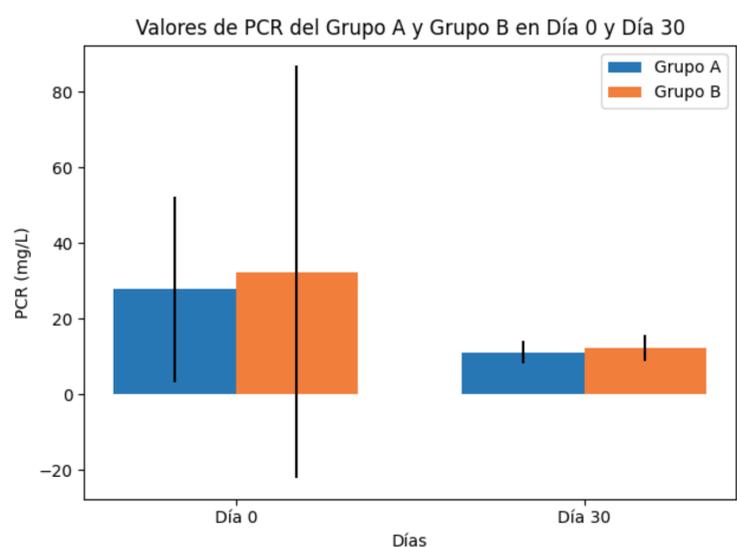
La infección por *Dirofilaria immitis* en perros está estrechamente vinculada a la presencia de la bacteria endosimbionte *Wolbachia pipientis*, la cual desencadena eventos patogénicos y respuestas inmunoinflamatorias significativas en el hospedador [2]. La doxiciclina se ha establecido como el tratamiento preferido para disminuir la carga de *Wolbachia* en todas las etapas del parásito, minimizando así la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiotácticas durante el tratamiento adulticida [1]. La dosis recomendada actualmente por las sociedades científicas internacionales es de 10 mg/kg/12 horas durante 30 días, si bien nunca se han llevado a cabo estudios que respalden esta pauta y resultados recientes indican que, posiblemente, 5 mg/kg/12 horas podría poseer la misma eficacia terapéutica [2]. Previamente, estudios han demostrado elevaciones de proteína C reactiva (PCR) y otras proteínas de fase aguda en perros con dirofilariosis, evidenciando el componente inflamatorio de la enfermedad [3,4,5]. La PCR es un importante marcador de inflamación y presenta la capacidad de detectar diversas afecciones inflamatorias, aunque su especificidad es limitada. Así, en este estudio se propone evaluar el impacto de la doxiciclina a diferentes dosis en los niveles séricos de PCR en perros infectados con *D. immitis*.

Metodología

El presente estudio incluye 20 perros infectados por *D. immitis* que acudieron al Hospital Clínico Veterinario de la ULPGC entre septiembre de 2020 y septiembre de 2021. Se mantuvo un registro completo de cada animal incluyendo identificación, nombre, edad, sexo, raza, hábitat, código postal, sintomatología que presentan al inicio del tratamiento, evaluación ecocardiográfica y analítica general. Los criterios de inclusión fueron perros positivos a la presencia de antígenos de *D. immitis* que no hubiesen iniciado ningún tipo de tratamiento contra la dirofilariosis. El diagnóstico se llevó a cabo utilizando un kit de prueba inmunocromatográfica comercial de detección de antígenos (Uranotest Dirofilaria, Urano Vet SL, Barcelona). Todos los perros recibieron el protocolo de tratamiento adulticida recomendado por las sociedades internacionales. Los perros de estudio se dividieron en 2 grupos, recibiendo 10mg/kg/12h (n=10, grupo A) y 5mg/kg/12h (n=10, grupo B) durante 30 días. Las dosis de doxiciclina para cada grupo fueron asignadas de una forma aleatoria. En ambos grupos, los perros recibieron, además, una dosis oral de lactonas macrocíclicas en día 0 (ivermectina a 6 mcg/kg). Para la determinación de PCR, se obtuvo una muestra de sangre venosa y se extrajo suero para su análisis inmediato, empleando el analizador de inmunocromatografía VCHECK (Bionote, Minnesota, USA). El valor de referencia para perros sanos fue proporcionado por el fabricante (PCR < 20 mg/L). La determinación de PCR se llevó a cabo al inicio del tratamiento (día 0, diagnóstico) y al finalizar el tratamiento con doxiciclina (día 30). Los resultados fueron analizados utilizando el software SPSS Base 25.0 para Windows (SPSS Inc./IBM, Chicago, IL, EE. UU.) El análisis descriptivo de las variables consideradas se realizó considerando las proporciones de las variables cualitativas. En todos los casos, el nivel de significancia se estableció en P< 0.05.

Resultados

En día 0, los valores de PCR del grupo A y del grupo B fueron 27,80±24,52 mg/L y 32,38±54,52 mg/L, respectivamente. En ambos grupos los valores estaban por encima de los rangos de referencia, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre grupos. En día 30, se observó una disminución significativa en los niveles de PCR en ambos grupos (p< 0.05), situándose dentro de los valores fisiológicos para ambos grupos (11,21±2,96 mg/L para los perros del grupo A y 12,30±3,32 mg/L para los perros del grupo B). Al igual que en día 0, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos para los 2 grupos



Gráfica 1. Comparativa de los valores de PCR en los grupos A y B en día 0 y día 30

Discusión y conclusiones

Las elevadas concentraciones de PCR en perros con dirofilariosis son similares a las descritas anteriormente, corroborando así el importante componente inflamatorio de esta patología [4,1]. Asimismo, la disminución de las concentraciones de PCR en los perros tratados con lactonas macrocíclicas y doxiciclina pone en evidencia la eficacia del tratamiento y la utilidad de esta proteína de fase aguda para su monitorización, como también se había reportado en estudios anteriores [2,3]. Sin embargo, es la primera vez que se evalúa la eficacia de la doxiciclina a diferentes dosis, y los resultados preliminares muestran una eficacia similar al observarse una disminución del componente inflamatorio en ambos grupos. Así, estos resultados coinciden con la hipótesis formulada en otro estudio que afirma que la reducción de los niveles de *Wolbachia* podría ser similar administrando doxiciclina a 10 mg/kg/12 horas o a 5 mg/kg/12 horas [2], por lo que posiblemente los descensos en PCR estén evidenciando una importante respuesta antiinflamatoria debida a la eliminación de *Wolbachia*, además de microfilarias y larvas, en perros con dirofilariosis. Al tratarse de resultados preliminares, es necesario continuar llevando a cabo estudios con mayor número de animales que ahonden en la utilidad y eficacia de la doxiciclina a diferentes dosis en perros infectados por *D. immitis*.

- Louzada-Flores VN, Kramer L, Brianti E, et al. Treatment with doxycycline is associated with complete clearance of circulating *Wolbachia* DNA in *Dirofilaria immitis*-naturally infected dogs. *Acta Trop* 2022; 232:106513.
- Carretón E, Morchón R, Falcón-Cordón Y, Falcón-Cordón S, Matos JI, Montoya-Alonso JA. Evaluation of different dosages of doxycycline during the adulticide treatment of heartworm (*Dirofilaria immitis*) in dogs. *Vet Parasitol* 2020; 283:109141.
- Carretón E, Cerón JJ, Martínez-Subiela S, Tvarijonavičiute A, Caro-Vadillo A, Montoya-Alonso JA. Acute phase proteins and markers of oxidative stress to assess the severity of the pulmonary hypertension in heartworm-infected dogs. *Parasit Vectors* 2017; 10(Suppl 2):477.
- Méndez JC, Carretón E, Martínez S, Tvarijonavičiute A, Cerón JJ, Montoya-Alonso JA. Acute phase response in dogs with *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol* 2014; 204(3-4):420-5.
- Méndez JC, Carretón E, Martínez-Subiela S, Tvarijonavičiute A, Cerón JJ, Montoya-Alonso JA. Acute phase protein response in heartworm-infected dogs after adulticide treatment. *Vet Parasitol* 2015; 209(3-4):197-201.