



.....Calidad en Medicina Veterinaria

## TERAPÉUTICA DEL MOQUILLO CANINO CON INMUNEST

¿Qué es el moquillo canino?

Es una enfermedad sistémica, infecciosa, contagiosa inmunosupresora; de evolución aguda o subaguda; con signos clínicos respiratorios, gastrointestinales y neurológicos; que afecta a perros y otros carnívoros en todo el mundo. Esta enfermedad es conocida, al menos, desde hace dos siglos (Jenner, 1809); siendo identificado el agente etiológico por Carré, en 1905.

Es la enfermedad infectocontagiosa de los perros que presenta los más altos índices de morbilidad y la mortalidad es tan alta como del 50 al 100% dependiendo de la cepa viral, el tipo de población canina afectada, la edad de los perros, el estado de vacunación-inmunización poblacional y la respuesta inmunológica de los animales. La rabia es la única enfermedad que tiene un índice de mortalidad mayor a la del moquillo canino, ya que esta es siempre del 100%.

Hasta la fecha el tratamiento se limita a la instauración de medidas sintomáticas y de la eutanasia una vez que se observan signos neurológicos.

**El moquillo canino ya no es una enfermedad incurable que condena a morir a los perros que la padecen, por que si es diagnosticado oportunamente y tratado de manera adecuada con INMUNEST, pueden sobrevivir hasta el 90% de los perros enfermos.**

Con la pretensión de conocer la enfermedad y así incrementar la posibilidad de éxito terapéutico aplicando el INMUNEST se resume la fisiopatología del moquillo canino en cuatro semanas.

### Primera Semana

La infección de la enfermedad inicia con la inhalación de partículas virales suspendidas en el aire en forma de aerosol o por contacto directo entre el perro infectado y el perro susceptible a través de olfateo nariz a nariz o nariz con secreciones.

Los perros adultos "callejeros" con exposición viral ambiental recurrente producirán neutralización viral en la mucosa respiratoria por la acción local de las IgA-secretores y la infección no progresará.

Exceptuando a los animales antes mencionados, en todos los demás perros el virus del moquillo entrará en contacto con el epitelio mucoso de la cavidad nasal y

la faringe, en donde será fagocitado por los macrófagos tisulares y transportado por vía linfática a las amígdalas, linfonodos retrofaríngeos y bronquiales, en un periodo no mayor de 24 horas. En los siguientes tres días se incrementa la replicación viral en esos linfonodos, sin transferencia a otros sitios linfoides. Pasados ya cuatro a cinco días posinoculación, la migración de linfocitos infectados a otros linfonodos permite la multiplicación viral en el timo, bazo, médula ósea, células de Kupffer y lamina propia del estomago e intestino.

Los signos clínicos en esta etapa de la enfermedad se limitan a tonsilitis desde el segundo día y a fiebre, con anorexia y pérdida discreta de peso en los últimos días de esta semana de incubación; cabe recordar que el periodo febril coincide con la amplia replicación en los tejidos linfoides que produce leucopenia por linfopenia.

## Segunda Semana

En lo general, en los dos primeros días de esta semana se hace una clara diferenciación de los pacientes susceptibles que van a enfermar gravemente de los pacientes con buena capacidad de respuesta inmunológica que no enfermaran.

Se sabe que entre el día siete y nueve postinoculación un grupo de los perros infectados establecen una respuesta inmunológica vigorosa de tipo humoral y celular, que deriva en una recuperación temprana del perro sin signos clínicos aparentes y la eliminación total del virus en el organismo. Este grupo de perros con buena capacidad de respuesta puede ser del 75 al 50% del total de los perros inoculados, es decir que del total de perros inoculados enferman clínicamente una menor proporción de la población expuesta al virus. A este grupo de perros con buena protección al desafío pertenecen los perros cachorros y adultos sanos vacunados, los cachorros lactantes y como ya se menciono, los perros adultos con exposición ambiental recurrente.

Los perros que al inicio de la segunda semana no responden con una respuesta inmune adecuada contra el virus del moquillo, desarrollaran la enfermedad en grados de moderados a severos. Siendo susceptibles los perros adultos inmunodeprimidos, los cachorros destetados no vacunados menores a 8 semanas de edad, pero especialmente los cachorros no vacunados mayores a 8 semanas de edad.

En estos animales la replicación viral en los órganos linfoides persiste e induce una inmunosupresión severa que potencializa, en el perro adulto la inmunodepresión preexistente que facilitó la infección por moquillo y, en el cachorro induce una anérgia en el sistema inmune inmaduro.

De manera simultanea ocurre una amplia distribución del virus a diversos tejidos epiteliales y endócrinos mediante viremia asociada a células a través de plaquetas, linfocitos y macrófagos infectados; o por diseminación de fase libre en plasma. El tipo predominante de la viremia, la intensidad y la duración de la misma, guarda una relación directa con el estado de depresión inmunológica del perro.

El virus se replica en los epitelios respiratorios, digestivos, genitourinarios, cutáneo y en las glándulas adrenales, ovarios, testículos, tiroides y paratiroides. Y durante esta semana aparecen los primeros signos clínicos como: anoréxia, emaciación, fiebre ondulante o persistente, vómito, diarrea líquida-mucosa a hemorrágica, tenesmo, rinorrea serosa a mucopurulenta, epistaxis en hilo, tonsilitis, odinofagia, tos seca a productiva, estertores traqueobronquiales, soplos tubáricos pulmonares, taquipnea, neumonía intersticial, dermatitis pustular, descamación cutánea epidérmica.

### Tercera Semana

Durante esta semana persiste la infección en los órganos linfoides y con eso la inmunosupresión.

En general los perros mejoran de sus signos digestivos pero los respiratorios persisten con la misma intensidad de la semana anterior o se incrementan, se observa una mayor deshidratación y pérdida de peso. En los perros adultos el cuadro clínico predominante es fiebre persistente de evolución prolongada, anorexia, depresión, emaciación y ocasionalmente conjuntivitis, rinofaringitis y tos.

Algunos perros con capacidad de responder de forma tardía con su sistema inmune humoral y celular, pueden mostrar mejoría de los signos clínicos epiteliales, ya sean digestivos, respiratorios o cutáneos en la medida en que se incrementen los niveles de anticuerpos, el virus puede ser eliminado de la mayoría de los tejidos corporales pero puede persistir por periodos prolongados en tejidos uveales, neuronas y en integumentos como los cojinetes plantares y la nariz.

Hacia los últimos días de esta semana (días 17 a 21 postinoculación), dependiendo de la cepa viral y la capacidad de respuesta inmunológica del paciente, ocurre la infección de las células epiteliales del plexo coroideo en el cuarto ventrículo y en las células ependimales que recubren el sistema ventricular.

### Cuarta Semana

Al inicio de esta semana un alto número de perros, alrededor del 50%, ya están infectados en el plexo coroideo y no han presentado signología neurológica. Sin embargo al finalizar esta semana (día 28 postinoculación) casi el total de los animales tienen la neuroinfección, ya sea sintomática o asintomática.

Los signos respiratorios pueden haber mejorado y los digestivos es común que ya no se observen, muy probablemente, por que los órganos linfoides comienzan a repoblarse y el estado de inmunosupresión va cediendo progresivamente, mejorando así la producción de anticuerpos y de la inmunidad celular. Esta recuperación inmunitaria tardía resulta ser altamente benéfica para eliminar el virus de los tejidos linfoides y epiteliales, pero puede ser sumamente nociva para la infección del Sistema Nervioso Central.

El virus después de replicarse en el plexo coroideo se disemina ampliamente usando como vehículo al fluido cerebroespinal, diseminándose a todo el Sistema

Nervioso Central. En este momento los únicos signos neurológicos se asocian a la infección meníngea y el cachorro se queja o llora por las noches, muestra hiperestesia a la palpación paravertebral de la columna torácica y lumbar e hiperestesia y rigidez cervical.

Ya localizado el virus en el tejido nervioso infecta los procesos podálicos astrocíticos, los pericitos adyacentes y las células meníngeas desde donde inicia una diseminación arborizante, a partir fundamentalmente de la infección astrocítica, infectando a las neuronas adyacentes produciendo así desmielinización. A esta etapa de la neuroinfección se le denomina encefalitis aguda no inflamatoria. Es posible que esta neuroinfección se acompañe de mioclonos rítmicos y ataxia sensorial sin otros signos neurológicos.

Posteriormente y coincidiendo con la repoblación de los tejidos linfoides, ocurre la encefalitis inflamatoria producida por linfocitos citotóxicos (CD8+) y células plasmáticas que ocasionan una pérdida masiva de mielina y de axones, esta encefalitis inflamatoria va acompañada de un incremento intratecal de la concentración de anticuerpos antimielina y de anticuerpos neutralizantes del virus. Los signos neurológicos varían según la zona del Sistema Nervioso Central afectada, son comunes las convulsiones, la ataxia y nistagmus cerebelosos y vestibulares, paraparesia o tetraparesia. El tipo de las convulsiones varía dependiendo de la región de la corteza cerebral dañada, por ejemplo, el tipo de convulsión de "masticar chicle" ocurre por la poliencfalomalasia de los lóbulos temporales. Esta encefalitis inflamatoria masiva es la causa más común de la muerte en esta enfermedad.

¿Cuándo aplicar el INMUNEST en el paciente con moquillo canino?

Si bien el INMUNEST es una excelente opción para estimular el sistema inmune de los perros con moquillo, no es una panacea que pueda aplicarse a todos los pacientes, así que, antes de utilizarlo es conveniente seleccionar al paciente en el momento adecuado para tener éxito terapéutico, que es finalmente el objetivo del ejercicio clínico del Médico Veterinario Zootecnista.

La aplicación del INMUNEST durante la primera semana postinoculación resulta ser ideal para el perro infectado por el virus del moquillo canino, considerando que durante esta etapa los perros con buena respuesta inmunológica se recuperan sin mostrar signos clínicos. De tal manera que resulta ser de gran utilidad para aplicarlo a los perros después de exposiciones caninas, de estadios en pensiones, de comprar los cachorros en lugares con medidas zoonosanitarias poco confiables, en cachorros con tonsilitis asintomática o ante cualquier contacto con perros enfermos o sospechosos de padecer moquillo.

También es de gran valor para el tratamiento de los perros cuando se tiene un paciente con no más de catorce días desde la aparición de los primeros signos clínicos de la enfermedad (es decir durante la segunda o tercera semana postinoculación) en donde predominan los signos de replicación epitelial. El uso de INMUNEST en esta etapa ofrece un 90 a 96% de éxito en el tratamiento. Es importante asegurar que los perros consuman alimento de calidad suficiente para

mantener los requerimientos energéticos-protéicos mínimos basales o de reposo y colocarlo en un medio ambiente adecuado, con nulo stress, para su recuperación.

Puede ser utilizado con reserva en pacientes que llevan mas de 14 días enfermos (cuarta semana postinoculación) con el riesgo de que al menos el 50% de ellos manifiesten la sintomatología neurológica, ya que se estima que ese porcentaje de la población afectada ya tienen neuroinfección asintomática y su sistema inmune esta deprimido en ese momento; por lo que la inmunoestimulación puede resultar negativa por la poliencfalomalasia que se produce cuando se recupera la población de los tejidos linfoides y por lo tanto la inmunidad humoral y celular, como se describió en los eventos fisiopatológicos de la cuarta semana. La decisión de aplicar el INMUNEST en este período es a solicitud del dueño y no una recomendación del Médico Veterinario Zootecnista, ante lo incierto de los resultados.

Los perros que se quejan o lloran por las noches, los que presentan hiperestesia espinal, los que presenten mioclonos rítmicos, los que presenten cualquier otro signo neurológico incluidas las convulsiones **NO DEBEN DE SER TRATADOS CON INMUNEST**, ya que como lo indica su fisiopatología la recuperación y la estimulación inmunitaria lo único que garantizaría es el deterioro acelerado del paciente y la muerte del mismo al paso de unos cuantos días, al favorecer la respuesta de los linfocitos citotóxicos (CD8+) y las células plasmáticas contra el tejido nervioso.

¿Como se administra?

La vía de administración del INMUNEST es subcutánea o intramuscular y se aplica una dosis de 2 ml por cada 10 kilogramos de peso corporal, con intervalo entre dosis de 48 horas hasta completar 6 dosis. Si el paciente al finalizar este esquema básico de encuentra clínicamente sano, se pasa al periodo de observación, de lo contrario se recomienda iniciar otro esquema de 6 dosis mas.

Los cachorros enfermos de moquillo menores de dos meses son los que respondan con mas lentitud a la inmunoestimulación y por lo tanto son los candidatos a recibir esquemas de tratamiento mas prolongados.

La aplicación de INMUNEST puede ser simultanea con el esquema terapéutico habitual de cada Médico Veterinario Zootecnista

¿Cuando se da de alta al paciente?

Se considera que un perro se recupero del moquillo si al finalizar su esquema de tratamiento se encuentra clínicamente sano y se ha mantenido así durante los siguientes quince días. Si en este tiempo de observación el perro muestra signos de recaída, debe de reiniciarse otro esquema de tratamiento en las siguientes 48 horas. Por razones desconocidas si se tarda mas de 48 horas en reiniciar el tratamiento el sistema inmune no responde de manera adecuada, aún incrementando hasta diez veces la dosis terapéutica, y el paciente puede morir en los días subsecuentes. Pasados los quince días de observación, se recomienda iniciar o reiniciar la vacunación con vacunas monovalentes, para evitar el riesgo de encefalitis postvacunal, que se ha observado con las vacunas polivalentes.



.....Calidad en Medicina Veterinaria

## ¿QUE ES EL INMUNEST?

El INMUNEST es un compuesto farmacológico de origen biológico obtenido de leucocitos de origen canino que son lizados y posteriormente dializados, por lo que es denominado como extracto de leucocitos dializado.

El citado extracto dializado contiene un mínimo de 200 partículas diferentes con pesos moleculares de 1,000 a 12,000 daltons, los cuales son obtenidas por diferentes métodos de filtración o diálisis, que permiten excluir moléculas mayores de 12,000 daltons, por lo que ningún virus ni organismo celular completo puede formar parte del producto.

El INMUNEST tiene muchos efectos sobre la inmunidad celular dado que contiene factores inductores y supresores obtenidos de células t-auxiliares y células t-supresoras respectivamente, y se ha argumentado que tal variedad de actividades biológicas, se deben a que contiene una mezcla heterogénea de moléculas, siendo cada una de ellas responsable de uno o varios efectos. Las respuestas observadas en las aplicaciones clínicas han permitido ubicar al extracto de leucocitos dializado como un inmunomodulador útil para la inmunoterapia e inmunopprofilaxis de enfermedades en donde la inmunidad celular se encuentra deprimida de forma primaria o secundaria, así como, en estados morbosos en donde la inmunidad se encuentra exacerbada, induciendo lesiones por autoinmunidad.

Se sabe que el INMUNEST contiene más de 200 elementos diferentes, de los cuales se han podido identificar: nicotinamida, serotonina, ascorbato, timosina, prostaglandinas, interleucina-8, factores de transferencia, hipoxantina y uracilo, entre otros.

Se han estudiado diversos efectos inespecíficos en el Sistema Inmune como: la activación de macrófagos y síntesis de interleucina-1, resíntesis del receptor de superficie CD11 (el receptor CD11 de las células T es un sitio involucrado con la activación de las células T) para eritrocitos ovinos tripsinizados (la tripsina destruye estos receptores), inhibición de la pérdida espontánea del receptor de superficie CD11 de las células T, inhibición de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, incremento de la síntesis de ADN por linfocitos normales, estímulo de la reactividad de los cultivos linfocitarios mixtos, incrementa la quimotaxis defectiva de leucocitos y la función de las células asesinas naturales deficientes, incremento de la reacción de rechazo a los injertos y en pacientes deficientes, aumenta la actividad de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos como de las células asesinas naturales.

Los factores de transferencia contenidos en INMUNEST son por péptidos altamente polares, hidrofílicos y con una muy potente actividad biológica. Actualmente se desconoce la estructura exacta de las regiones variables que conforman los factores de transferencia, esto en parte es debido a la dificultad existente en la purificación de sus componentes. Sin embargo ya se conocen las secuencias de aminoácidos de dos péptidos de la región conservada de las

moléculas de los factores de transferencia. Los péptidos constan de las siguientes secuencias: LLYAQDLEDN y LLYAQDVEDN (que ya fueron patentados por Charles Kirkpatrick en 1999).

Se han realizado diversas hipótesis en las que se intenta explicar el proceso mediante el cual el linfocito T específico reconoce y responde a la estimulación producida por los factores de transferencia. Sin embargo, el mecanismo preciso mediante el cual se establece la respuesta inmunológica es todavía desconocida. Se ha hipotetizado que los factores de transferencia son producidos por las células T periféricas CD4+ (L3T4+) por la codificación por reordenamiento de los genes de línea germinales.

¿Cuáles son las indicaciones terapéuticas de INMUNEST?

Desde un punto de vista infectológico, la enfermedad es el momento en el cual coinciden una serie de factores, incluida la inmunosupresión, que hacen que el animal pierda el equilibrio interno que lo mantenía sano. En términos generales, para que una enfermedad infecto-contagiosa se presente es necesaria la exposición del individuo al agente etiológico patógeno para la especie, que las condiciones ambientales favorezcan la viabilidad del microorganismo y alteren los mecanismos naturales de resistencia a la infección y por último que el agente patógeno pueda infectar al organismo favorecido por una respuesta inmunitaria inadecuada o suprimida.

Los principales efectos de la inmunosupresión son:

1. Mayor frecuencia de infecciones
2. Afecciones muy graves
3. Infecciones persistentes
4. Infecciones recurrentes
5. Poca o nula respuesta al tratamiento apropiado
6. Infección con microorganismos no patógenos

La calidad terapéutica que ofrece INMUNEST para restaurar las diversas funciones inmunológicas, lo convierte en un muy importante auxiliar en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades en perros y gatos como:

- Moquillo canino,
- Tos de las perreras
- Sarna demodésica
- Piodermas
- Erlichiosis
- Brucelosis
- Salmonelosis
- Leptospirosis
- Coccidiosis
- Papilomatosis
- Histoplasmosis
- Coccidioidomicosis
- Blastomicosis
- Criptococosis
- Aspergilosis
- Candidiasis
- Leishmaniasis
- Toxoplasmosis
- Criptosporidiosis
- Neosporosis
- O cualquier otra enfermedad que curse con inmunosupresión primaria o secundaria

1. Thompson, H.: Canine Distemper. In: Canine Medicine and Therapeutics, Ed. By: Gorman, N., Blackwell Science, Oxford, 1998.
2. Appel, M: Canine Distemper virus. In: Virus Infections of Carnivores, Vol I, Ed. By: Appel, M. Elsevier Science publisher, New York, 1987.
3. Barrett, T.: Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Vet. Microbiol.* 1999, 69:3-13.
4. Wünschmann, A., Kremmer, E. and Baumgärtner, W.: Phenotypical characterization of T and B cell areas in lymphoid tissues of dogs with spontaneous distemper. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2000, 73: 83-98.
5. Ek-Kommonen, C.; Sihvonen, L.; Pekkanen, K.; Rikula, U. and Nuotio, L.: Outbreak of canine distemper in vaccinated dogs in Finland. *Vet. Rec.* 1997, 141(15):380-383.
6. McCaw, D.; Thompson M; Tate D; Bonderer, A and Chen YJ: Serum distemper virus and parvovirus antibody titers among dogs brought to a veterinary hospital for revaccination. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998 213 (1): 72-75.
7. Axthelm MK and Krakowka S: Canine distemper virus: early blood-brain barrier lesion. *Acta. Neuropathol.* 1987 75: 27-33.
8. Johnson GC, Krakowka S and Axthelm MK: Prolonged viral antigen retention in the brain of a gnotobiotic dog experimentally infected with canine distemper virus. *Vet. Pathol.* 1987 24: 87-89.
9. Griot C, Bürge T, Vandeveld M and Peterhans E: Antibody-induced generation of reactive oxygen radicals by brain macrophages in canine distemper encephalitis: a mechanism for bystander demyelination. *Acta Neuropathol.* 1989, 78: 396-403.
10. Wünschmann, A., Alldinger, S., Kremmer, E. and Baumgärtner, W.: Identification of CD4+ and CD8+ T cell subsets and B cells in the brain of dogs with spontaneous acute, subacute- and chronic-demyelinating distemper encephalitis.
11. Schobesberger M, Zurbriggen A, Summerfield A Vandeveld M and Griot C: Oligodendroglial degeneration in distemper: apoptosis or necrosis? *Acta Neuropathol.* 1999, 97(3): 279-287.
12. Vandeveld M, Zurbriggen A, Higgins RJ and Palmer D: Spread and distribution of viral antigen in nervous canine distemper. *Acta Neuropathol.* 1985, 67(3-4): 211-218.
13. Griot C, Bürge T, Zurbriggen S, Richard A, Peterhans E and Vandeveld M: Macrophages in central nervous canine distemper: friends or foes? *Schweiz. Arch. Tierheilkd* 1989, 1316:351-359.
14. Shell LG: Canine distemper. *Comp. Cont Educ.*, 1990, 12(2): 173-179.
15. Dow, SW and Lappin MR: Consecuencias inmunopatológicas de la enfermedad infecciosa. En: Kirk Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales ed. XII, Editado por: Bonagura JD and Kirk RW, McGraw-Hill Interamericana, México, 1997.