Tratamiento del Moquillo

EFECTO ANTIVÍRICO DE LA AZATIOPRINA EN CASOS DE MOQUILLO CANINO

Joan Cunill Aixelá,
Centro veterinario Delphis. C/Major de Sarriá 174 bajos-08017 Barcelona. Tf. 932 053 116-Fax 932 801 352

La enfermedad de carré o moquillo canino (CDV) es una infección vírica que afecta básicamente a cachorros, siendo una enfermedad altamente contagiosa, con un elevado índice de mortandad en el caso de que el organismo no sea capaz de desarrollar una respuesta inmunitaria efectiva. De presentación frecuente en la clínica diaria representa un reto para el clínico de pequeños animales debido a la falta de medicamentos antivíricos específicos. Periódicamente se detectan incrementos epidemiológicos debido a importaciones masivas e indiscriminadas de cachorros así como a motivos estacionales.
En el estudio que nos atañe y ante la imposibilidad de curar la infección con los tratamientos convencionales se planteó la posibilidad de utilizar algún compuesto químico con actividad cromosómica que estuviera en el mercado y fuera económicamente viable. La azatioprina, comercializada con el nombre de IMUREL por los laboratorios Gayoso-Wellcome y cuya fórmula química es 6-((1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)tio)-1H-purina fue la elegida. La azatioprina es un análogo de las bases purínicas de los ácidos nucleicos de los cromosomas. Y llamamos análogos a aquellos derivados que no se presentan naturalmente y cuya estructura química global es similar al compuesto biológico pero difiere en detalles. En consecuencia, un análogo se utiliza en el proceso de síntesis biológica (como si fuera inadvertidamente) pero el producto puede tener propiedades alteradas e incluso ser biológicamente inactivo. El problema radica en que los análogos pueden ser también incorporados en los genes de las células del huesped produciendo efectos secundarios colaterales aunque el virus se ve mucho más afectado porque incorpora más análogos. Además posee también un anillo imidazólico muy activo enzimáticamente, presente en un gran número de compuestos bioquímicos, como antifúngicos imidazólicos, antiácidos antagonistas H2 etc... siendo unas de sus propiedades de nuestro interés la capacidad de estimular la actividad de fosfodiesterasas (enzimas encargadas principalmente de la catabolia de los RNAm) e inhibir ciertas polimerasas (enzimas encargadas de la síntesis de las cadenas de acidos nucleicos). Por último la azatioprina actua en los linfocitos como células blanco, lo cual se valoró positivamente pues la replicación vírica del CDV se produce en los linfocitos en las primeras fases de la infección. En humana la azatioprina se utiliza como medicamento inmunosupresor en pacientes que han sido sometidos a un trasplante por su acción inhibitoria sobre los linfocitos activados, así como en veterinaria en procesos autoinmunes como lupus eritematoso sistémico. Dicho efecto inmunosupresor preocupó en un inicio pero las pruebas analíticas demostraron que los pacientes no sufrieron ninguna inmunosupresión atribuible al medicamento durante el periodo que se administró la terapia.
El CDV es un morbilivirus perteneciente a la familia paramixoviridae, es un virus relativamente grande (150-300nm de diametro) con una única cadena de RNA y una enzima RNA polimerasa, con una nucleocápside de simetría helicoidal y cubierta lipoproteica. Se trata de un virus altamente infeccioso de penetración oral por aerosol invadiendo en una primera fase las tonsilas para diseminarse a otros ganglios por vía linfática produciéndose posteriormente una viremia. Existe una gran variación en cuanto a la severidad de la enfermedad. Los sistemas orgánicos afectados son el digestivo, respiratorio y nervioso o pueden estar implicados a la vez. El cuadro infeccioso suele ser subagudo o crónico, lo cual permitió valorar de manera bastante objetiva la acción terapéutica de la azatioprina. El diagnóstico se basó en la sintomatología de moquillo, hemograma característico de virasis (leucopenia y linfopenia marcada), presencia del CDV en conjuntiva palpebral detectado por inmunofluorescencia directa o detección de anticuerpos IgG, IgM en perros no vacunados o persistencia de IgM en perros vacunados desde hace más de un mes. La dosis estándar para la azatioprina se estableció en 1 mgr/kgs/día (dosis ya contrastada para otras patologías en perros) y la duración promedio del tratamiento fue de dos semanas. Se administró también la terapia convencional (antibioterapia, sueroterapia etc...). La mejoría clínica ya se hizo patente desde los primeros casos (50 contabilizados en el estudio) remitiendo la temperatura promedio de 40°C a 38,5°C en
24 h-48 h, y de la apatía y anorexia inicial mejoraron rápidamente en su estado anímico y empezaron a comer dentro de esta plazo. Los cuadros digestivos remitieron en un plazo de 48-72 h en su mayoría y el único problema grave secundario fueron los cuadros digestivos con enterotoxemia. Los procesos respiratorios evolucionaron todos favorablemente fluidificándose las secreciones y no progresando los síntomas, aunque el tratamiento se prolongó las dos semanas establecidas para no encontrarse con recaídas o con la aparición de síntomas nerviosos. En los casos nerviosos subagudos de encefalitis y con síntomas de mioclonias la respuesta fue también muy favorable y rápida dándoles el alta médica en tres semanas y en el caso de afectación nerviosa grave con cuadros de parálisis parciales o tetraplejias el tratamiento se alargó durante dos meses dando también tratamiento soporte con complejo vitamínico y corticoides. Aunque la mejoría fue evidente, en los casos más graves quedaron secuelas como cierta incoordinación en los movimientos y espasticidad en los músculos. En algún caso el propietario decidió la eutanasia del perro por la gravedad del cuadro. Los resultados analíticos demostraron una vigorosa respuesta celular de la serie blanca dentro de las primeras 48 h de iniciarse el tratamiento, pasando de una severa leucopenia inicial (tanto linfopenia como neutropenia) a una intensa leucocitosis con linfocitosis inicial para normalizarse los recuentos en un plazo de tres semanas. El nivel de anticuerpos no sufrió variaciones post-tratamiento, lo cual nos indujo a presuponer que la respuesta fue celular por parte de los linfocitos T. Es sabido que en procesos víricos que afectan al sistema inmunitario la respuesta humoral por parte de los linfocitos B es mucho más lenta y a veces inexistente. La anemia inicial que presentaron algunos perros fue

recuperándose lentamente pero nunca se agravó. En los casos en los cuales se detectó el virus en la conjuntiva palpebral siguió detectándose en el plazo de un mes cuando el perro ya estaba totalmente recuperado y no hemos visto recidivas. Las plaquetas se mostraron muy reactivas aumentando el número desde el inicio del tratamiento.
Después de más de dos años utilizando la azatioprina en todos los casos de moquillo canino el resultado médico-terapéutico ha sido muy satisfactorio (más del 90% de curaciones, y las únicas bajas fueron debidas exclusivamente a enterotoxemias o cuadros encefálicos muy graves) lo cual nos induce a atribuir a la azatioprina un efecto antivírico, que por pequeño que fuera produciría un cierto retraso en la multiplicación vírica, permitiendo que el huésped inicie mecanismos inmunológicos suficientes como para alcanzar la curación. Desconocemos el principio bioquímico molecular gracias al cual la azatioprina interferiría sobre la multiplicación vírica. Conocemos por contra efectos ya demostrados como sustancia inmunosupresora y efectos cromosómicos mutagénicos y teratogénicos a los cuales no se ha sabido dar explicación. El hecho cierto es que siendo una sustancia con actividad inmunosupresora, en los casos de infección vírica por CDV no solamente no observamos una depresión de la serie blanca sino todo lo contrario, se produce un incremento vigoroso en el número de glóbulos blancos (especialmente los linfocitos) y ligero aumento de los glóbulos rojos así como las plaquetas también se incrementan en número, lo cual nos indica que la actividad hematopoyética no se ve afectada durante el tiempo que dura el tratamiento. No hemos detectado en ningún caso efectos secundarios graves como pancreatitis atribuibles al medicamento, ni tan sólo síntomas leves como diarreas y vómitos, lo cual nos ha dado mucha confianza a la hora de utilizar la azatioprina en todos los casos. Los efectos secuandarios como depresión de la médula ósea o leucemias se desarrollan en tratamientos a medio-largo plazo y este no es el caso que nos atañe.
La carencia de medicamentos antivíricos en pequeños animales nos deja a los veterinarios maniatados ante la gran cantidad de procesos víricos que sufren nuestros pacientes. Ante esta situación cualquier pequeño avance debe ser tomado como un paso hacia adelante y como una esperanza de que en un tiempo no muy lejano dispongamos de medicamentos que nos permitan luchar contra los procesos víricos una vez se han instaurado en el organismo.Bibliografía

- Larski Zdzislaw. Virología para veterinarios 2™ ed. La prensa médica mexicana. México, 1989: 278.
- Bowman M. J. Rand. Farmacología bases bioquímicas y patológicas aplicaciones clínicas 2™ ed. Inter Americana McGraw-Hill. México, 1989: 2.19.
- F. García-Valdecasas. Farmacología experimental y terapeutica general 6™ ed. Salvat. España 1972: 645.

Agradecimiento a Laboratoris Inmunovet, S.L. por su soporte técnico.