

**TRATAMIENTO DE CORONAVIRUS FELINO CON EL ANÁLOGO DE NUCLEÓSIDO
GS-441524**

TORRES-PULIDO, L. A.*

***Estudiante de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Ciencias
Agropecuarias, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales**

2021

RECONOCIMIENTOS:

Expreso mis agradecimientos:

Primero a Dios y a la Virgen por permitirme terminar mi carrera.

A la Universidad y mis docentes, quienes me formaron como Médica Veterinaria y Zootecnista y me permitieron realizar este importante trabajo. A la Clínica CSA Chapinero alto y a mis tutores, me brindaron toda la información y apoyo en el desarrollo y consolidación de este importante proyecto.

A mis mascotas que son una motivación para llegar a ser una gran Médica .

A mi familia: mi hermano que siempre está conmigo apoyándome, mi padrastro que siempre me motiva con cada paso en la vida, pero principalmente a mi madre que ha sido el motor que me movió a no darme por vencida y para sacar adelante mi carrera , por ella y para ella!

**TRATAMIENTO DE CORONAVIRUS FELINO CON EL ANÁLOGO DE NUCLEÓSIDO
GS-441524
TREATMENT OF FELINE CORONAVIRUS WITH THE NUCLEOSIDE ANALOGUE GS-
441524**

RESUMEN

Una hembra criolla felina de 3 años ingresa a la Veterinaria Centro de Salud Animal Chapinero Alto, ubicada en la ciudad de Bogotá, en la anamnesis se reporta el ingreso por: decaimiento, inapetencia, postración y un episodio de vómito. En consulta presenta temperatura rectal de 40.5°C, y dolor abdominal moderado.

La paciente se maneja intrahospitalariamente, se toman exámenes médicos (cuadro hemático, química sanguínea, amiloide sérico, evaluación ecográfica y serología para determinación de anticuerpos totales contra coronavirus felino). Se mantiene con monitoreo constante, donde se busca analizar la presentación clínica de la peritonitis infecciosa felina.

Se determina según ayudas diagnósticas y sintomatología del paciente que puede ser altamente compatible con una infección por coronavirus felino; se instauro tratamiento sintomático, pero al no ver respuesta se decide comenzar un ensayo experimental donde el objetivo es observar la respuesta al tratamiento instaurado y la evolución del paciente, determinando así la eficacia del medicamento, para llevar a demostrar con el resultado, la eficiencia o no del nucleósido GS-441524, el cual consiste en una opción terapéutica estudiada y utilizada en Estados Unidos de América con muy buenos resultados, el tratamiento es proporcionado a la clínica por los propietarios, y administrado según indicaciones dadas en el estudio experimental.

Presentando nuevas alternativas para el manejo de patologías como la PIF, que han sido poco estudiadas y tratadas someramente, buscando nuevos estudios médicos que permitan ampliar el conocimiento y desarrollar tratamientos efectivos.

Palabras claves: Coronavirus, tratamiento, análogo, nucleósido, felino.

ABSTRACT

A 3-year-old creole feline female enters the Chapinero Alto Animal Health Veterinary Center, located in the city of Bogotá, in the anamnesis it is reported that she is admitted for: decay, lack of appetite, prostration and an episode of vomiting, in consultation she presents 40.5°C, and moderate abdominal pain.

The patient is managed intrahospital, medical examinations are taken (blood count, blood chemistry, stool culture, serum amyloid, urine culture, partial urine, AST, manual platelet count and feline viral CRP) and is maintained with constant monitoring. She is diagnosed with Feline Coronavirus; symptomatic treatment is established; When there was no response, the owners decided to start an experimental treatment with a nucleotide analog GS-441524, a therapeutic option under study used in the United States of America with very good results, the treatment is provided to the clinic, by the owners, and administered according to their indications.

KEY WORDS: Coronavirus, treatment, analog, nucleoside, feline

INTRODUCCIÓN

La Peritonitis Infecciosa Felina (PIF) es una enfermedad viral, la cual puede llegar a ser muy agresiva, debido a que es progresiva y letal en los gatos tanto domésticos como silvestres (Rubio, 2018), es causada por un coronavirus felino (CoVf) y hasta el momento no tiene un tratamiento curativo (Rubio, 2018).

La patogénesis de PIF no está clara, la asociación científica se encuentra dividida alrededor de dos teorías que postulan la mutación de un Coronavirus Felino (CoVf) avirulento a la forma virulenta (Bank, 2014). La primera teoría exhorta a que se necesita una mutación interna del virus, para poder replicar y permitir la propagación de este, produciendo daños multisistémicos; la segunda, es la hipótesis de la carga viral individual del felino, dependiendo de la propia inmunidad en el momento de la infección con coronavirus (Rottier, 2005).

La sintomatología de los pacientes puede afectar múltiples órganos, entre los cuales encontramos: hígado, pulmones, bazo, riñones, ojos y el sistema Nervioso Central (Alarcón, 2020). Los gatos contagiados muchas veces pueden tener la enfermedad siendo totalmente asintomáticos, o llegar a presentar una enteritis muy leve y auto limitante (Dunowska, 2019). Los primeros signos suelen ser debilidad generalizada, dolor muscular, fiebre fluctuante, inapetencia y pérdida de peso (Prieto, 2012).

La PIF se puede desarrollar de dos formas: húmeda y seca; la húmeda está caracterizada por efusión rica en proteína dentro de las cavidades corporales (comúnmente la abdominal) y en la seca predomina la presencia de pio granuloma en diferentes órganos (Nicasio et al., 2019)

Una vez que el CoVF es ingerido vía oro-fecal, este pasa por el sistema gastrointestinal encontrándose en el intestino delgado donde se une a la superficie del enterocito, ingresa al mismo, se replica con rapidez en el citoplasma provocando la muerte celular y liberando más partículas virales, y así mismo generando enteritis (Nicasio et al., 2019). Se tiene dos importantes hipótesis de la mutación interna, la primera establece que los gatos están infectados principalmente con el CoVF que se replica en los enterocitos en algunos gatos, una mutación ocurre en cierta región del genoma del virus que crea un nuevo fenotipo con la habilidad de replicarse dentro de los macrófagos (Cynthia et al., 2016). La segunda corriente teórica, es la hipótesis de la carga viral individual del huésped, además de la propia inmunidad presente en el momento de la primo infección con coronavirus entérico felino CVEF (Cynthia et al., 2016).

La infección de los monocitos y macrófagos se considera el evento patogénico más importante en la PIF. Se replica en altos títulos en monocitos y macrófagos. (Nicasio et al., 2019).

Independiente del origen del cambio en la patogenia del virus, la peritonitis infecciosa felina una vez instaurada se caracteriza por generar un tropismo hacia los monocitos. Este monocito infectado libera citoquinas TNF- α , IL-1 estas citoquinas sobre estimulan la expresión de adhesinas endoteliales y, cuando el monocito infectado toma contacto con estas adhesinas, se comienza a adherir al endotelio. El monocito ya detenido libera metaloproteasas, las cuales debilitan las uniones entre las células del endotelio permitiendo la diapédesis y filtrado de plasma fuera del tejido vascular (Prieto et al., 2012).

Encontrándose el monocito fuera del vaso, posteriormente llegan algunos linfocitos. Estas células se agregan y se empaquetan determinando la inflamación granulomatosa y formando el pio granuloma perivascular que es la lesión característica de PIF. (Prieto et al., 2012). La infección de los monocitos y macrófagos se consideran el evento patológico más importante en la PIF. Como se genera una mutación es donde se crea un nuevo tropismo y se replica con más facilidad. (Palmero et al., 2010)

Clínicamente, para disminuir la sintomatología, se prescribe el uso de los siguientes fármacos: inmunosupresores, interferones, vitaminas y antioxidantes (Villamizar, 2018). Otros estudios indican que el uso de prednisolona, penicilina y dihidroestreptomina también contribuye a la mejora sintomatológica del paciente (Urrutia, 2020). Se han reportado dos enfoques para el tratamiento de peritonitis infecciosa felina; una en la que se deberá modificar el sistema inmune del paciente y la otra la inhibición directa de la replicación de CoVF (Urrutia, 2020). Por eso mismo, se han realizado diferentes estudios que buscan encontrar un tratamiento eficaz y seguro contra esta patología, entre éstos se encuentra el análogo de nucleósido GS441524, este es el segundo fármaco antiviral dirigido después de GC376 para el tratamiento de PIF en los últimos 3 años, ya que inhiben la replicación viral de 2 maneras diferentes, ya sea terminando la transcripción de ARN viral o bloqueando la producción de poli proteasas virales (Pedersen et al., 2019).

EXAMEN DEL PACIENTE

Anamnesis

Un felino hembra, domestico de pelo corto de 3 años fue recibida en el Centro de Salud Animal Chapinero Alto. El propietario reporta que hace 2 días la paciente está decaída, inapetente, que la sentían muy caliente, presentó un episodio de vómito después del cual quedo postrada.

Hallazgos clínicos

La paciente fue recibida con una temperatura rectal de 40.5 °C, frecuencia cardiaca de 192 latidos/minuto, 32 respiraciones/minuto, a la palpación abdominal presentó dolor moderado en el mesogastrio izquierdo, el tiempo de llenado capilar se encontró en 3" segundos.

Ayudas diagnósticas

El primer cuadro hemático tomado fue el 10/02/2020 la línea eritrocitaria se encontraba sin cambios, mientras que en la línea leucocitaria se evidenció: neutropenia, la cual nos guiaba hacia un proceso viral o infeccioso; eosinopenia por estrés metabólico y trombocitopenia marcada debido a procesos inflamatorios severos o agregación plaquetaria; el hemograma comienza a presentar cambios significativos el 10/06/2020 después de iniciar manejo intrahospitalario con disminución eritrocitaria y plaquetaria, en comparación de los leucocitos los cuales estaban en aumento; el 9 de octubre se inicia la administración del nucleósido GS-441524 donde se evidenciaron los cambios más significativos, a los 10 días posteriores de la administración, y la línea leucocitaria y eritrocitaria tiende a normalizarse (Tabla 1).

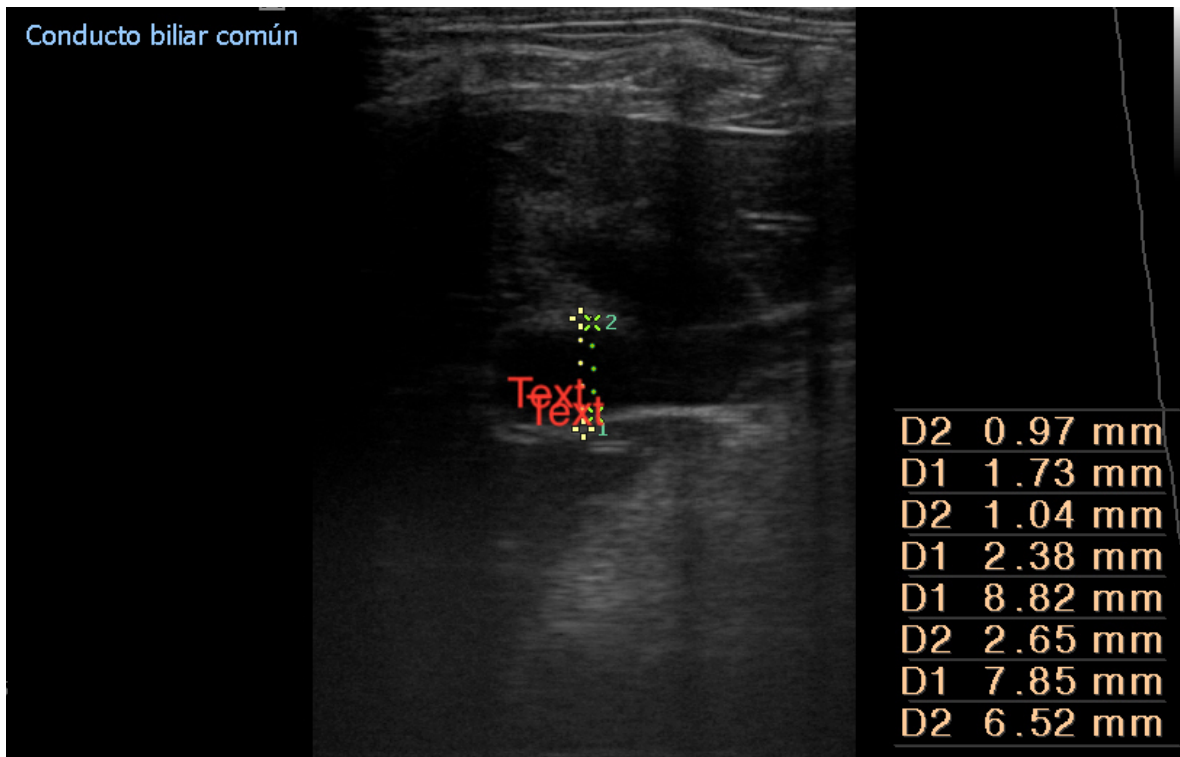
En cuanto a la valoración de químicas sanguíneas realizadas con el Skyla con el rotor de cuidado crítico en forma seriada el cual contiene las siguientes pruebas para medición de químicas: albúmina, proteínas totales, L-Glutamato, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, creatina quinasa, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, dióxido de carbono, calcio, sodio, potasio, cloro, relación nitrógeno ureico en sangre creatinina, relación albúmina globulina y relación sodio potasio, se evidenció (Tabla 2):

- Albúmina baja por inanición, disminución en la producción.
- Falla hepática o mal absorción digestiva.
- Creatinfosfoquinasa aumentada por un posible proceso inflamatorio asociado al sistema nervioso central y pérdida de masa muscular.
- Calcio, sodio y cloro disminuidos, debido a un desorden electrolítico; probablemente a causa de los vómitos y que fueron controlados médicamente de manera lenta y gradual.
- Amiloide sérico con un resultado de 60.3 ug/ml, éste es indicador de un proceso inflamatorio de fase aguda y posible riesgo de sepsis al encontrarse aumentado.

Posteriormente, se realiza ecografía abdominal la cual nos sugiere un cuadro compatible con un proceso de colangitis/colangiohepatitis (Imagen 1)

Imagen 1

Ecografía conducto biliar común



Nota: Donde se evidencia el conducto biliar común dilatado, con un diámetro de (7,8 mm) y un lumen de (6,5 mm) sus paredes se apreciaron engrosadas (2 mm).

La serología (ELISA) la cual mide anticuerpos, arrojó un resultado en escala S6 con disminución significativa; en la relación albúmina globulina con resultado de 0.4 g/Dl donde al ser menor de 0.45 g/dl se confirma PIF con altas probabilidades en el paciente de presentar mutaciones a peritonitis infecciosa sistémica.

Tabla 1

Resultados de los cuadros hemáticos

Parámetro	10/02/20	10/07/20	10/12/20	10/15/20	10/19/20	11/04/20	12/29/20	05/02/21	Rango
RBC (Recuento de Glóbulos rojos)	9.28	5.51	4.28	4.12	5.33	7.73	11.14	10.38	6.54 - 12.20 M/μL
Hematocrito	45.1	24.1	19.7	21.6	27.2	37.7	49.5	52.2	30.3 - 52.3 L/L
Hemoglobina	15.0	8.8	6.6	6.7	8.6	11.4	15.4	15.6	9.8 - 16.2 g/L
MCV (Volumen corpuscular medio)	48.6	43.7	46.0	52.4	51.0	48.8	44.4	50.3	35.9 - 53.1 fL
MCH (Hemoglobina corpuscular media)	16.2	16.0	15.4	16.3	16.1	14.7	13.8	15.0	11.8 - 17.3 pg
MCHC (Concentración de hemoglobina corpuscular media)	33.3	36.5	33.5	31.0	31.6	30.2	31.1	29.9	28.1 - 35.8 g/L
RDW (Amplitud de distribución eritrocitaria)	22.7	20.5	19.7	26.5	24.3	23.1	25.8	23.9	15.0 - 27.0 %
% Reticulocitos	0.1	0.4	0.6	5.8	3.3	0.3	0.2	0.3	%
Reticulocitos	13.0	23.7	27.4	238.5	175.9	25.5	23.4	35.3	3.0 - 50.0 K X10/L
Reticulocitos hemoglobina	16.6	18.5	18.3	15.9	15.6	16.0	14.9	17.0	13.2 - 20.8 pg
WBC (Conteo de glóbulos blancos)	4.56	24.96	20.24	15.36	4.17	10.71	6.39	7.16	2.87 - 17.02 × 10⁹/L
% Neutrófilos	12.5	62.0	87.8	90.0	74.6	80.2	37.8	27.9	%
% Linfocitos	69.3	31.4	8.9	7.3	19.9	14.4	52.0	64.7	%
% Monocitos	12.5	5.4	3.2	1.6	3.4	1.3	1.9	1.7	%
% Eosinófilos	2.4	0.3	0.0	0.4	0.7	3.4	5.5	3.9	%
% Basófilos		----	----	0.7	1.4	0.7	2.8	1.8	%
Neutrófilos	0.57	15.48	17.76	13.82	3.11	8.59	2.42	2.00	2.30 - 10.29 × 10⁹/L

Bandas		sospecha	----	----	----	----	----	----	
Linfocitos	3.16	7.83	1.81	1.12	0.83	1.54	3.32	4.63	0.92 - 6.88 X10/L
Monocitos	0.57	1.35	0.64	0.25	0.14	0.14	0.12	0.12	0.05 - 0.67 X10/L
Eosinófilos	0.11	0.07	0.01	0.06	0.03	0.36	0.35	0.28	0.17 - 1.57 X10/L
Basófilos		----	----	0.11	0.06	0.08	0.18	0.13	0.01 - 0.26 X10/L
Plaquetas	59	72	230	140	162	328	332	275	151 - 600 X10/L
MPV	17.1	22.4	20.0	17.1	1.62	14.0	14.5	13.5	11.4 - 21.6 fL
Plaquetocrito	0.10	0.16	0.46	0.24	0.26	0.46	0.48	0.37	0.17 - 0.86 %

Nota. Se evalúan las diferentes variaciones comparándose por fechas y valores normales.

Tabla 2

Químicas sanguíneas

Parámetro	10/05/20	10/06/20	10/07/20	10/08/20	10/10/20	10/15/20	10/19/20	Rango
ALB (Albumina)	2.4	2.6	2.5	2.9	2.9	2.9	3.1	2.5-4.6 g/dL
TP (Proteínas Totales)	5.7	4.4	5.0	6.0	5.7	6.0	6.6	5.7- 8.9 g/dL
GLU (L-Glutamato)	204	191	244	220	129	<30	98	53- 150mg/dL
ALP (Fosfatasa Alcalina)	<41	<41	<41	44	64	<41	<41	0- 111U/L
ALT (Alanina aminotransferasa)	40	42	51	62	58	32	32	0-116U/L
CPK (Creatina Quinasa)	1512	1857	1236	767	842	216	109	0-314U/L
BUN (Nitrogeno ureico en Sangre)	26.1	20.5	21.9	18.2	12.8	15.7	13.6	13.0-37.0 mg/dL
CREA (Creatinina)	1.10	1.10	1.10	0.80	0.70	0.80	0.81	0.70- 2.00 mg/dL
tC02 (Dioxido de Carbono)	27.9	23.1	21.9	22.9	21.9	18.8	21.6	15.0-24.0 mmol/L
Ca (Calcio)	5.7	6.5	6.5	7.9	8.3	8.8	8.6	8.0 – 12.0mg/dL
Na (Sodio)	136	128	131	137	144	163	149	142-164 mmol/L
K (Potasio)	3.5	3.1	3.2	3.4	3.1	5.5	4.0	3.5-5.8 mmol/L
Cl (Cloro)	88	91	87	101	104	117	108	112-126 mmol/L
#GLOB (Globulinas)	3.3	1.8	2.5	3.1	2.8	3.1	3.5	2.6-5.1 g/Dl
#UREA	55.9	43.9	46.9	39.0	27.4	33.6	29.1	27.8-79.2mg/dL
#C-Ca	-	7.6	7.7	8.8	9.2	9.7	9.3	mg/dL
#AGap	20.1	13.9	22.1	13.1	18.1	27.2	19.4	mEq/L
#A/G (Relacion Albumina globulina)	-	1.4	1.0	0.9	1.0	0.9	0.9	0.6-1.2
#B/C (Relacion BUN creatinina)	-	18.6	-	22.8	18.3	19.6	16.8	13.0 – 20.0
#Na/K (Relacion sodio potasio)	-	41	41	40	46	30	37	27-37

Nota. Estos parámetros fueron evaluados con rotors críticos donde se analizan los diferentes cambios metabólicos que presentó la paciente.

Aproximación terapéutica

Se realizaron dos tratamientos, el primero fue el que se instauró basándose en la sintomatología y los resultados de los exámenes clínicos (tabla 3):

Tabla 3

Tratamiento instaurado intrahospitalariamente

Medicamentos	Vía, dosis y frecuencia	10/02/20	10/03/20	10/04/20	10/05/20	10/06/20	10/07/20	10/08/20	10/09/20
Omeprazol®	IV 0,7 mg/kg SID	X	X	X	X	X	X	X	X
Fluimucil®	IV 30 mg/kg BID	X	X	X	X	X	X	X	X
Prednisolona®	PO 0.5 mg/kg TID	X	X	X	X	X	X	X	X
Ursacol®	PO 20 mg/kg BID	X	X	X	X	X	X	X	X
Vitamina E®	PO 400u.i/ SID	X	X	X	X	X	X	X	X
Ácido fólico®	PO 5mg/total SID	X	X	X	X	X	X	X	X
Cerenia®	IV 1 mg/kg SID	X	X						
Enterex®	PO 2 mg/kg TID	X	X	X	X	X	X	X	X
Piperaciclina®	IV 50mg/kg TID	X	X	X	X	X	X	X	X
Metadoxil®	IV 15 mg/kg BID						X	X	X
Bonding®	Por cada 10 kg ½ tab SID	X	X	X	X	X	X	X	X
Silimarina®	PO 1ml/cada 2,5kg SID	X	X	X	X	X	X	X	X
Interferon®	SC 1mu/kg SID						X	X	X
Infervac®	IV 1ml/ cada 10 kg UD				X		X		
Glicopan®	PO 0.5ml/kg					X	X	X	X
Hemolitan®	PO 1 ml por cada 10 kg BID					X	X	X	X
Complejo B®	PO 1ml por cada 10 kg SID					X	X	X	X
Dipirona	IM 10mg/kg (según necesidad)	X	X				X	X	
Mirtazapina®	PO 2mg/kg SID	X	X	X	X	X			
Furosemda®	IV 2mg/kg BID			X	X	X			
Gluconato de Ca®	IV 1ml/kg UD				X				
Albumina®	IV 7.2 ml en una infusión de 16 ml de nacl 0.9% UD				X				
Dexametasona®	IV 0.15 mg/kg SID	X	X						
Lactato de ringer®	IV 5 ml/kg (Según necesidad)	X	X	X	X	X	X	X	X

Nota. Tratamiento instaurado intrahospitalariamente (X: días en los que se manejó el medicamento), IV (intravenoso), SC (subcutáneo), IM (intramuscular), PO (Oral), SID (una vez al día), BID (dos veces al día), TID (tres veces al día), UD (única dosis).

La paciente no respondió como se esperaba al tratamiento instaurado con los medicamentos descritos en la tabla 3: su pronóstico pasó de ser reservado a ser malo, y siguió decayendo tanto anímicamente como clínicamente.

El segundo tratamiento instaurado fue brindado por el propietario, se trata de un análogo de nucleósido GS-441524, el cual se encuentra todavía en fase de estudio.

Su manejo se dio según las indicaciones dadas en el estudio experimental: se inició con una dosis de 2,0 mg/kg subcutáneo cada 24 horas, la cual fue manejada durante las primeras 12 semanas, suspendiendo los medicamentos del primer tratamiento instaurado.

Después de las 12 semanas iniciales del tratamiento, se evidenciaron en el paciente signos neurológicos como miosis no responsiva al reflejo de la luz, temblores generalizados con mayor intensidad en miembros posteriores, debilidad en el tren posterior y picos de fiebre fluctuantes, por esta razón se aumentó la dosis a 4,0 mg/kg subcutáneo.

EVOLUCIÓN

La paciente ingresa al hospital el 10/02/2020 y comienza a presentar evolución el día 10/09/2020 a las 24 horas de aplicada la primera dosis del nucleósido GS-441524; al iniciar el protocolo se evidenció que en las primeras horas la gata ya había recuperado el apetito y por ende peso, los picos febriles ya no eran tan frecuentes y presentaba uno cada 36 a 72 horas fáciles de controlar. La ictericia que presentaba también se resolvió en el primer mes, sus glóbulos blancos, la proteína sérica, albúmina y niveles de función hepática comenzaron a mejorar entre las primeras dos semanas y la octava semana, pudiendo resaltar que a las 12 semanas la paciente ya estaba en perfecto estado.

El único efecto adverso que se encontró y se reporta en los diferentes estudios son ulceraciones en la zona de aplicación del medicamento, la paciente presento una en el tren posterior la cual fue tratada satisfactoriamente con limpiezas en la zona.

Cumplido el tiempo de tratamiento establecido por los estudios de 83 semanas la paciente se encuentra estable no ha presentado recaídas ni sintomatología, se le realizo un cuadro hemático de control en febrero del año presente donde no se encontró ninguna anomalía.

DISCUSIÓN

Es incierto el origen del virus mutante, más virulento inductor del PIF en el gato individual. En apariencia los mutantes pueden originarse en un gato infectado con CVF en un bajo nivel. No obstante, también es posible que los virus inductores de PIF se diseminen gato a gato. La principal ruta de infección con el CoVF es la oro nasal a partir del contacto con heces infectadas; Luego de la infección el virus se replica inicialmente en los tejidos oro faríngeos y en los puentes de las vellosidades intestinales, reporta (Stephen et al., 2002). No se tiene claro la causa del contagio, lo único que se relacionó fue la convivencia con otro gato que también portaba el virus y era totalmente asintomático, pero, aun así, no se estableció quien fue el portador primario.

Reporta (Murphy et al., 2018). Los análogos de nucleósidos, como GS-441524, son muy prometedores en el tratamiento de la PIF de origen natural y pueden tener aplicación en estudios de infecciones por coronavirus de otras especies. Al ser un tratamiento experimental y en estudio surgieron muchas dudas acerca de su eficacia, pero cabe resaltar que desde su primera dosis la mejoría fue visible, al cabo de 24 horas la paciente salió de un cuidado crítico a uno intermedio, siendo así muy prometedor como tratamiento alternativo en pacientes críticos con esta patología.

La PIF no efusiva se desarrollará cuando existe una respuesta inmune celular moderada y el virus es contenido parcialmente. En algunos gatos la respuesta puede ser suficiente para lograr la recuperación clínica, pero pueden mantener focos infecciosos diminutos que llevan a un estado de portador asintomático reporta. (Kennedy et al., 2020). La paciente continúa con chequeos periódicos para evitar que el virus se active de nuevo o que vuelva a presentar signos clínicos; por más que el tratamiento experimental haya sido un éxito es incierto el hecho de poder decir que la paciente ya no es un foco de infección.

Según (Stephen et al., 2002). Es difícil confirmar el diagnóstico, porque la sintomatología se puede relacionar con una serie de otras etiologías; el único método definitivo para el diagnóstico de la PIF es el examen histopatológico de los tejidos enfermos, ya sea con biopsia o necropsia. De cualquier manera, el diagnóstico de la PIF a menudo puede ser alcanzado con la combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. Como se relacionó anteriormente el diagnóstico que siempre se manejó fue basado en la clínica de la paciente

y resultados de exámenes, los cuales fueron comparados con la sintomatología descrita en la literatura al igual que los resultados de los exámenes clínicos, ya que no existe una prueba 100% verídica que nos ayude a establecer el diagnóstico de coronavirus felino.

Según (Craig et al., 2000). La PIF seca suele tener signos clínicos muy vagos e incluir pirexia, pérdida de peso, embotamiento y disminución del apetito; los pacientes pueden estar ictericos. Al realizar el examen clínico de ingreso del paciente y ver el progreso de la enfermedad intrahospitalariamente, correlacionamos la sintomatología presentada junto con la descrita en literatura, para así poder llegar a un diagnóstico presuntivo más acertado.

Según (Stephen et al., 2002). En el presente no se cuenta con un tratamiento efectivo para la PIF y la mayor parte de las terapias se basan en las medidas de sostén. El tratamiento a elección intrahospitalario fue manejado según sintomatología y clínica del paciente, por esta misma razón al no ver respuesta positiva se decide comenzar con el tratamiento en estudio.

Los gatos se retiraron de todos los tratamientos no esenciales, como antibióticos, corticosteroides, interferones, pentoxifilina, fármacos antiinflamatorios no esteroides o analgésicos en el momento de la entrada en el ensayo según (Niels et al., 2019). Al comenzar el tratamiento fueron retirados todos los medicamentos instaurados intrahospitalariamente, ya que, en la mayoría de los estudios brindados por el propietario, se describía que debía ser administrado como único tratamiento para evitar interacción farmacológica y ver afectado el resultado del antiviral.

Las alteraciones características de PIF son neutrófilos con desviación a la izquierda anemia no regenerativa relacionada con la inflamación crónica según (Kennedy et al., 2020). Como se explicó anteriormente, la paciente presentó inflamación crónica debido a la vasculitis generada por el virus lo que llevó a desencadenar otros signos clínicos, que complicaban cada vez más su recuperación.

La peritonitis infecciosa es una enfermedad fatal de progresión lenta que afecta a los gatos en dos formas: la primera es la forma húmeda y la segunda es la seca según (Craig et al., 2000). Teniendo presente la clínica y los signos de la paciente, se estableció que presentó

la forma seca de la enfermedad, ya que no se encontró efusión en abdomen o tórax, en ningún momento de su manejo clínico.

Dos semanas de tratamiento con GS-441524 a una dosis de 2 o 5 mg / kg SC cada 24 h revirtieron rápidamente los signos clínicos y previnieron la mortalidad asociada a PIF en gatos infectados según (Murphy et al., 2018). El tratamiento dio inicio manejando una dosis de 2 mg/kg donde se evidenciaron cambios importantes a las 24 horas, como que la paciente había recuperado apetito, sus picos febriles eran más fluctuantes, ya se incorporaba y al día siguiente llegó a jugar; hay que tener presente que la gata se encontraba en una fase terminal, concluyendo que el medicamento logró mejorar el pronóstico de la paciente.

Según (Craig et al., 2000). Es posible observar hiperbilirrubinemia, la actividad de ALT y ALP no suelen aumentar de forma notable como en trastornos colestásicos, por ejemplo, colangiohepatitis y lipidosis hepática. Correlacionando las químicas sanguíneas, se logró evidenciar que tanto la ALT y la ALP nunca se vieron alteradas, pero la gata si presentó sintomatología relacionada con colangiohepatitis, ya que como se describió anteriormente en el estudio ecográfico su conducto biliar común se encontraba dilatado y llegó a presentar ictericia.

Según (Murphy et al., 2018). Los resultados de estudios de PK y cultivos celulares previos indicaron que GS-441524 sería un tratamiento eficaz para la PIF en gatos y sugirieron un régimen de dosificación eficaz. El análogo de nucleósido GS-441524 inhibe completamente la replicación de FIPV en células CRFK y macrófagos peritoneales felinos infectados naturalmente en concentraciones in vitro ≥ 1 μ M y sin toxicidad detectable a 100 μ M. La dosificación manejada fue descrita anteriormente, desde la primera aplicación la paciente no mostró ningún efecto adverso o citotóxico, de todas maneras, se retiraron los demás medicamentos para evitar interacción farmacológica, y fue monitoreada constantemente.

La infección por FIPV es el mejor candidato para el desarrollo de fármacos antivirales, ya que las vacunas son ineficaces; los entornos con varios gatos hacen que la prevención sea extremadamente difícil y mata entre un 0,3% y un 1,4% de los gatos en todo el mundo según (Niels et al., 2019). Esta patología es incierta y muy difícil de manejar, los tratamientos que se instauran comúnmente son ineficaces y la tasa de mortalidad es muy

alta, por esto mismo los veterinarios buscan tratamientos más efectivos como este antiviral que, aunque continúa en estudio, es muy efectivo, cabe resaltar que es difícil el acceso a éste, ya que sus dosis son costosas y en muchos países incluyendo Colombia no se encuentra autorizado su uso.

Según (Niels et al., 2019). La dosis se incrementó durante las etapas posteriores del ensayo de 2,0 a 4,0 mg / kg en los casos en que el tratamiento tuvo que extenderse o cuando ocurrieron recaídas de la enfermedad. Se manejó una segunda dosis a 4,0 mg/kg la cual fue necesaria para controlar la sintomatología neurológica que presentaba la paciente, cabe resaltar que esta sintomatología la comenzó a presentar cuando ya había sido dada de alta los propietarios, lo reportaron cuando la paciente era llevada a sus controles, al aumentar la dosis se evidenció una mejoría progresiva pero satisfactoria.

La respuesta clínica de los 26 gatos que completaron al menos 12 semanas de tratamiento fue espectacular. La fiebre generalmente se resuelve en 12-36 h, junto con una marcada mejoría diaria en el apetito, los niveles de actividad y el aumento de peso. La ictericia se resolvió lentamente en dos a cuatro semanas, en paralelo con una disminución de la hiperbilirrubinemia. Los niveles de albúmina en suero de los 26 gatos tratados durante al menos 12 semanas eran normalmente bajos (~ 3,2 g / dl) en el momento de iniciar el tratamiento. Luego, los niveles de albúmina aumentaron lentamente y alcanzaron niveles normales a las 8 semanas reporta (Niels et al., 2019). La respuesta obtenida al comenzar el protocolo se puede comparar totalmente con los resultados de los estudios, evidenciando que sus cambios fueron casi en el mismo tiempo que estos describían, dando por hecho que primero la paciente si podía tener el virus del coronavirus y que este estaba teniendo la eficacia que se describía en los artículos.

Reporta (John et al., 1999). La PIF por lo usual ocurre en gatos juveniles con un pico entre los 6 meses y los 3 años. Este factor se tuvo presente para el diagnóstico, ya que guía hacia el hecho que haya presentado sintomatología severa, al encontrarse dentro del rango de edad descrito en la literatura.

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron de dos tipos y no se determinó si fueron causadas por el fármaco, el diluyente o ambos. Las reacciones de dolor inmediatas se manifestaron por vocalización, gruñidos ocasionales y cambios posturales que duraron

entre 30 y 60 seg; las reacciones fueron más comunes durante las primeras 4 semanas y progresaron a llagas abiertas solo en 7/16 gatos. Las úlceras cicatrizaron en 2 semanas reporto (Niels et al., 2019). Las primeras 4 dosis fueron colocadas intrahospitalariamente para ver la reacción y evolución de la paciente, al ver mejoría y que no presentaba ningún efecto secundario fue dada de alta, los propietarios aprendieron a administrar el medicamento en casa, la paciente a las 12 semanas de instaurado el tratamiento, presentó úlceras que sanaron rápidamente y fueron esporádicas. Es difícil poder relacionar los cambios posturales, ya que para ese momento la paciente ya presentaba un temperamento agresivo.

Reporta (Murphy et al., 2018). Que es un antiviral que puede ser efectivo contra PIF; se ha demostrado que la forma activa de GS-441524 inhibe la transcripción mediada por ARN polimerasa dependiente de ARN de RSV incorporándose a la transcripción viral naciente y provocando la terminación prematura. Relacionando el caso clínico es importante resaltar que aunque la paciente no se encontraba en una fase prematura de la enfermedad si no en fase avanzada, el antiviral logro disminuir a sintomatología en tan solo 12 horas provocando así una disminución en la replicación del virus.

Los estudios realizados de este análogo se hicieron por medio de las células Cat Kidney Cortex Epithelial Cells (CFRK), donde se logró evaluar que el análogo de nucleósido GS-441524 inhibe completamente la replicación del virus en estas células y los macrófagos peritoneales. Lo cual fue resultado del estudio de felinos infectados naturalmente en concentraciones in vitro ≥ 1 uM y sin toxicidad detectable a 100 uM; los estudios realizados están regidos bajo los protocolos de la institución de cuidado animal y el comité de revisión de ensayos clínicos de la Universidad de California según (Murphy et al., 2018). Se mantuvo las primeras 48 horas después de aplicado el medicamento con constante monitoreo para evaluar si presentaba alguna reacción, la cual nunca se evidencio, no obstante, ya completado el tiempo de observación se vieron resultados favorables, que comprobaban la eficacia del medicamento.

Según (Ritz et al., 2007). La PIF es una enfermedad inmunomediada, el uso de corticosteroides para suprimir los aspectos negativos de la respuesta inmune, incluida la respuesta humoral, ha sido durante mucho tiempo la única opción para tratar esta enfermedad; La paciente fue tratada con prednisolona durante 8 días, lo que se esperaba

ayudara a mejorar su sintomatología aun así teniendo presente que podía presentar efectos adversos, así mismo muchos autores también resaltan que usarlo junto con antibióticos ayuda a disminuir sus efectos adversos.

CONCLUSIONES

Esta enfermedad no es fácil de diagnosticar, las formas encontradas en la literatura no son 100% efectivas, la única descrita como segura se realiza post mortem, encontrándose la lesión esencial de PIF la cual es el pio granuloma, también se puede diagnosticar la enfermedad mediante un examen histológico donde encontraremos un líquido de la efusión que puede ser amarillo claro o tomar un color más oscuro; teniendo presente que en la paciente no se pudo realizar ya que evolucionó favorablemente. Para el caso en estudio se hizo el diagnóstico sintomatológico, basado en resultados de exámenes clínicos donde encontramos neutropenia que nos guió hacia el proceso viral; eosinopenia por estrés metabólico y trombocitopenia marcada debido a procesos inflamatorios severos; los cuales nos ayudaron a llegar a un diagnóstico acertado para poder instaurar un tratamiento con mejor eficacia.

Fruto de la investigación se concluyó que en Colombia y en general en el mundo, no existe un tratamiento específico y definido para el coronavirus felino. Se ha optado por instaurar tratamientos sintomatológicos como el descrito en la tabla 3. Para la paciente en estudio, este tratamiento no fue efectivo, por lo que los propietarios presentaron a la clínica, una opción terapéutica antiviral denominada nucleósido GS-441524.

El equipo médico inició su administración según indicaciones dadas en el estudio experimental. El resultado fue efectivo y rápido. La paciente presentó mejora en su condición general desde las primeras 24 horas de medicación y hoy en día es una gata totalmente sana.

Resaltando que su diagnóstico todavía genera controversia, muchos autores reportan que ni siquiera post mortem se puede diagnosticar, todavía faltan muchos estudios e investigaciones que nos puedan llevar a un avance médico en esta patología.

El coronavirus felino no tiene un tratamiento funcional descrito y sus tasas de morbilidad y mortalidad son muy altas, por lo que el nucleósido GS-441524 es una buena opción para impactar positivamente la población felina, más aún teniendo en cuenta que ya fue aplicada con éxito en el Centro de Salud Animal Chapinero alto.

Con esta investigación, realizada sobre un caso real en una paciente con posible Coronavirus felino y un tratamiento aplicado, se da a conocer una medicación con resultados efectivos y probados.

Este reporte de caso clínico, puede ser la base para el inicio de una investigación más profunda en el diagnóstico y tratamiento del Coronavirus Felino en Colombia, buscando la adopción legal del manejo del nucleósido GS-441524, como una forma segura y eficaz de tratar el CoVF.

BIBLIOGRAFIA

1. Addie D, Belak S, Boucraut-Baralon, C, Egberink, H, Frymus, T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie M J, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford A D, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* ; 2009, 11(7): 594-604.

2. Bank-Wolf BR, Stallkamp I, Wiese S, Moritz A, Tekes G, Thiel HJ. Mutations of 3c and spike protein genes correlate with the occurrence of feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol.* 2014 Oct 10;173(3-4):177-88. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.07.020. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25150756; PMCID: PMC7117521.

3. Chernyavtseva A, Cave NJ, Munday JS, Dunowska M. Differential recognition of peptides within feline coronavirus polyprotein 1 ab by sera from healthy cats and cats with feline infectious peritonitis. *Virology.* 2019 Jun;532:88-96. doi: 10.1016/j.virol.2019.04.003. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31048107; PMCID: PMC7112048.

4. Craig, E.G. 2000. Enfermedades infecciosas de perros y gatos. Ed. McGraw-Hill Interamericana (Mexico). Pg.(63-74).

5. Cynthia et al. (2016). Manual Merck de veterinaria, 6th, España, Ed océano.
6. Hartmann K. Diagnostis and Treatment of Feline infectious Peritonitis, Consultations in Feline Internal Medicine; 2010, 6: 62-76.
7. Horzinek MC, Osterhaus AD, Ellens DJ. Feline infectious peritonitis virus. Zentralbl Veterinarmed B. 1977;24(5):398-405. doi: 10.1111/j.1439-0450.1977.tb01013.x. PMID: 878736; PMCID: PMC7165595.
8. John R. (1999). Consultas en medicina interna feline. Ed. Intermedica (Argentina). Pg (43-48).
9. Kennedy MA. Feline Infectious Peritonitis: Update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2020 Sep;50(5):1001-1011. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.05.002. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32563530.
10. Melissa, Kennedy. Feline Infectious Peritonitis: Update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment. Veterinario Clin North Am Small Anim Pract. 2020 Jul.
11. Murphy, B.G. & Perron, M. & Murakami, E. & Bauer, K. & Park, Y. & Eckstrand, C. & Liepnieks, M. & Pedersen, N.C.. (2018). The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. Veterinary Microbiology. 219. 10.1016/j.vetmic.2018.04.026.
12. Palmero M. et al , (2010) enfermedades infecciosas felinas. Ed Servet. Zaragoza España, (1) 167-185.
13. Pedersen NC, Boyle JF, Floyd K, Fudge A, Barker J. An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. Am J Vet Res. 1981 Mar;42(3):368-77. PMID: 6267960.
14. Pedersen N. Fifty years' fascination with FIP culminates in a promising new antiviral. J Feline Med Surg. 2019; 4(269–70.).
15. Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, Montgomery E, Murakami E, Liepnieks M, Liu H. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally

occurring feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2019 Apr;21(4):271-281. doi: 10.1177/1098612X19825701. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30755068; PMCID: PMC6435921.

16. Pedersen NC, Black JW. Attempted immunization of cats against feline infectious peritonitis, using avirulent live virus or sublethal amounts of virulent virus. *Am J Vet Res;* 1983, 44(2): 229-34.

17. Prieto, M., & ., A. A. *Actualización de la peritonitis infecciosa felina.* *Am J Vet res;* 2012, 1-8.

18. Ritz S, Egberink H, Hartmann. K. Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis.. *J Vet Intern Med.* 2007; 06(1193-7).

19. Rottier PJ, Nakamura K, Schellen P, Volders H, Haijema BJ. Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. *J Virol.* 2005 Nov;79(22):14122-30. doi: 10.1128/JVI.79.22.14122-14130.2005. PMID: 16254347; PMCID: PMC1280227.

20. Rubio V, Alicia, & Chavera C, Alfonso. (2018). Peritonitis infecciosa felina: dos casos clínicos en Lima-Perú. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú,* 29(1), 381-388.

21. Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA. An appraisal of the value of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J Am Anim Hosp Assoc;* 1994, 30:345.

22. Stephen J, E.C.F. (2002). *Tratado de medicina veterinaria enfermedades del perro y el gato.* Ed. Intermedica (Argentina). Pg. (487-492).

23. Villamizar, Delgado and Karen Yurani. "Seroprevalencia y evaluación molecular de coronavirus felino en Bucaramanga utilizando RT-PCR." (2018).

