

Vilisin-H

Solución al 25%

Inhibidor de la replicación viral - Herpes Virus

INTRODUCCIÓN:

Se estima que por lo menos el 80% de todos los gatos en el mundo están infectados con el herpes virus felino (HV-1), que es uno de los agentes responsables de las infecciones respiratorias y de las afecciones oculares más severas. Muchos de estos gatos infectados, se convierten en portadores de la enfermedad eliminando virus de por vida, siendo una fuente de contagio para animales sanos no infectados.⁶

En diferentes estudios se demostró que los gatos suplementados con el aminoácido L-lisina experimentaron una menor severidad de los signos clínicos de la enfermedad y una menor eliminación basal de HV-1. Por lo tanto la administración oral de L-lisina es provechosa en el tratamiento temprano para la infección, disminuyendo la severidad de la enfermedad, como así también para evitar la diseminación de la misma.¹⁴

HERPES VIRUS FELINO (HV-1)

El VHF-1 es un herpes virus α típico que contiene ADN de doble cadena y envoltura externa de glicoproteína/lípido. Es muy estable, con poca variabilidad antigénica y solo se ha aislado un serotipo en las secreciones de gatos afectados, a pesar de que algunas cepas muestran una reducción o un aumento en su virulencia. Es un virus extremadamente lábil fuera del hospedador y puede sobrevivir unas pocas horas en un medio óptimo de humedad (18-24 hs como máximo a 15°C).⁵⁻¹² Además los desinfectantes comunes lo eliminan.⁵

Puede afectar a diferentes félidos, además del gato doméstico. Desde el punto de vista genético y antigénico, esta estrechamente relacionado con el herpes virus canino - 1 y con herpes virus de la foca - 1 (Vfo-1).⁵



EPIDEMIOLOGÍA:

El herpes virus felino es el responsable de la Rinotraqueitis felina patología que tiene una distribución mundial y que se transmite de forma directa entre animales enfermos (enfermedad aguda, eliminación de virus a corto plazo) o de animales portadores (enfermedad crónica, transmisión a largo plazo) a animales susceptibles (Fig: 1).⁴⁻⁵⁻¹¹



Tiene mayor prevalencia en gatos bebés de entre 2 y 6 meses de edad que viven en colonias ya que la transmisión es por contacto directo. Los gatos que se recuperan de la enfermedad aguda pueden desarrollar un estado de portador crónico de por vida y juegan un papel fundamental en la epidemiología de la enfermedad, porque son los que mantienen el virus dentro de la población, sobre todo cuando conviven gatos adultos con jóvenes (susceptibles). (Fig: 1)

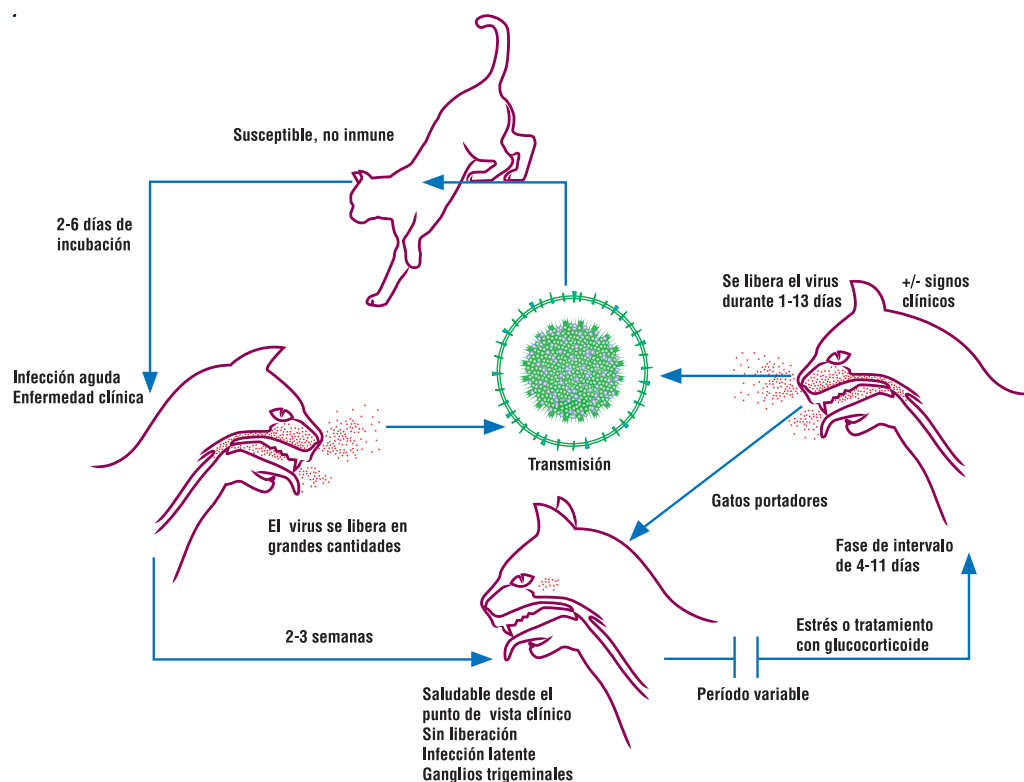


Fig:1: Epidemiología del VHF-1. Gaskell 2004 "Feline infectious respiratory disease". 5

La eliminación del virus se produce por las secreciones nasales, orales y conjuntivales durante una a tres semanas, tiempo que dura el cuadro clínico de la enfermedad. También se ha descrito la transmisión indirecta, por medio del ambiente u objetos contaminados (ropas, recipientes de comida y superficies contaminadas), pero esto es mas difícil puesto que es un virus que solo puede vivir, como máximo, 24 hs. en el ambiente (transmisión a corto plazo).⁴⁻⁵⁻¹¹⁻¹²

VHF-1 presenta una mayor amenaza a los gatitos bebés, sobre todo en lugares de sobrepoblación (criaderos, pensionados, refugios, etc.) la morbilidad alcanza el 70 - 100%, presentándose como una enfermedad endémica. Si bien los gatitos son inmunizados por los anticuerpos del calostro de la madre, estos solo los protegen por 2-3 meses, momento en el cual quedan susceptibles a la infección por su deficiente sistema inmunitario.¹¹ Los niveles de anticuerpos séricos de bebés nacidos de hembras inmunes se elevan a las primeras 72 hs de nacidos.¹²

En gatos adultos la mortalidad es baja, generalmente las infecciones por VHF-1 son benignas y pasajeras o subclínicas, muchos solo actúan como portadores asintomáticos.¹¹⁻¹²

La concentración de gatos y una mala ventilación e higiene son factores que favorecen el contagio.⁴

Hasta un 80% de los gatos con enfermedad aguda se transforman en portadores de la enfermedad y esto ocurre porque el VHF-1 se acantona en tejido neuronal como en las neuronas de los ganglios del trigémino, nervios oftálmicos y bulbo olfatorio y también en tejido extra neuronal como corneas, tejidos nasales y faríngeos, donde resiste la actividad inmunológica del paciente.⁵⁻¹¹

Estos portadores sanos pueden enfermarse en situaciones de estrés o luego de la administración de glucocorticoides, ya que hay una reactivación de la replicación viral y a la semana comienzan a tener signos (leves), eliminan el virus por sus excretas y contagian a animales susceptibles durante



por lo menos 1-2 semanas. Pueden comenzar, posteriormente, un período de latencia donde la eliminación de virus es más difícil. ⁴⁻⁵⁻⁶

Las hembras portadoras pueden eliminar virus al final de la lactancia, de este modo el ciclo de infección se perpetúa ya que este es el momento donde los cachorritos son susceptibles ya que pierden la protección de los anticuerpos maternos. ⁵⁻¹²

Como el VHF-1 es un virus frágil la presentación de brotes repetidos de enfermedad respiratoria, sobre todo si la mortalidad de gatitos es alta, sugiere que en la población hay uno o más gatos portadores crónicos. ⁵⁻⁶⁻¹²

PATOGENIA:

Al replicar en cultivos de células felinas el VHF-1 causa efectos citopáticos de hinchazón celular, redondez, aumento de la refractabilidad, formación de policariocitos y degeneración. En las tinciones y fijaciones de los cultivos celulares se pueden visualizar cuerpos intranucleares de inclusión. El VHF-1 tiene la capacidad de hemoaglutinar los eritrocitos felinos. ¹²

La mayoría de los efectos del VHF-1 se producen en superficies húmedas de las mucosas epiteliales como conjuntiva, cornetes nasales, nasofaringe y, en forma experimental, también en mucosa vulvo vaginal. En estos sitios se aprecia necrosis multifocal de las células epiteliales entre las 24 a 48 hs de la exposición a gotas o aerosoles. La invasión secundaria de bacterias agrava la inflamación. El VHF-1 no afecta el tracto respiratorio posterior y pulmones, las neumonías son producto de la infestación secundaria de bacterias. El virus puede producir, además, procesos osteolíticos sobre los huesos de los cornetes. ¹²

Las gatas gestantes con infección intranasal abortan, pero no se recupera virus del material abortado. La inoculación intravenosa del virus causa cambios e inclusiones intranucleares en útero, placenta y en los fetos abortados. Cuando se instila en forma intravaginal produce vaginitis y los cachorros sufren infección congénita. ¹²

SIGNOS CLÍNICOS:

Por los signos, esta enfermedad debe diferenciarse de otras dos enfermedades infecciosas respiratorias felinas como la caliciviriosis (CVF) y la clamidiosis.

En general el virus tiene mayor atracción por la mucosa nasal y oftálmica por lo que los signos comúnmente son conjuntivitis y descargas nasales. El 6,7% de los pacientes con conjuntivitis padecen de VHF-1. ⁵

Hay diferentes factores que determinan la enfermedad clínica y su gravedad. Los gatos jóvenes enferman con más frecuencia, con signos clínicos más graves y mortalidad mucho más alta que los adultos. Las infecciones agregadas de bacterias o virus inmunosupresores como leucemia felina o panleucopenia también intervienen en el resultado. ⁵⁻¹¹

Infección aguda

El período de prepatencia es de 2-6 días y los signos más tempranos son decaimiento, inapetencia, piroxia y estornudos que al principio son intermitentes, pero luego su frecuencia e intensidad aumentan. ⁵

Puede verse una rinorrea y/u oftalmorrea serosa leve (unilateral o bilateral), acompañada por quemosis y blefarospasmo. (Fig: 2-3-4) El exceso de salivación y babeo acompaña a menudo a estos signos. ⁵



Fig. 2. Paciente con blefarospasmo, secreción ocular serosa y quemosis.



En los gatitos la secreción serosa se transforma en mucopurulenta a los 3-5 días, por la colonización de bacterias que pueden producir, también, neumonía, con la formación de costras en los párpados y en los ollares. (Fig:4) ⁵

Los pacientes registran temperaturas rectales de hasta 40°C presentando verdaderos cuadros de fiebre con depresión y anorexia. Estas temperaturas aparecen a las 24 hs post infestación y pueden persistir durante 7-10 días. Los signos llevan a la deshidratación del paciente y las secreciones nasales y oculares se transforman en mas densas y producen una mayor dificultad respiratoria por la obstrucción de los ollares lo cual aumenta la anorexia por la falta de olfato. ⁶

La oftalmopatía, que puede o no estar acompañada del cuadro respiratorio, se caracteriza por: oftalmia neonatal, epífora, quemosis, conjuntivitis aguda, hiperemia conjuntival y quemosis ulcerativa con perforación corneana. (Fig: 5) ⁵

Fig: 3: Gatito de 30 días con signo de secreción serosa en ojo izquierdo sin afección respiratoria.

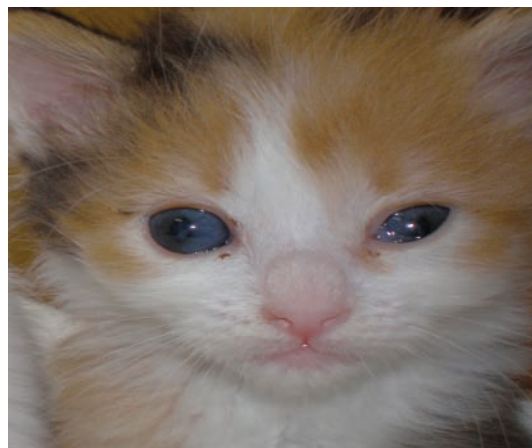
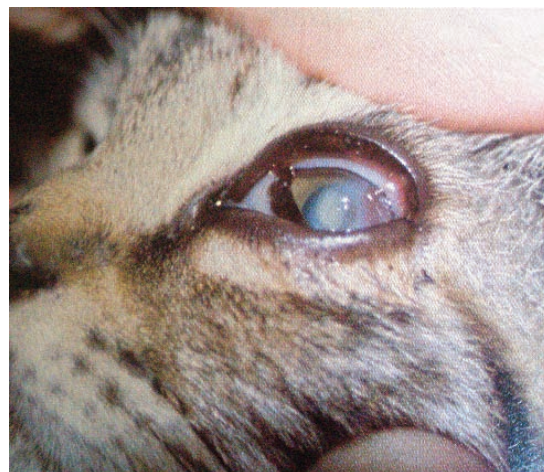


Fig: 4. Gatito con costras en párpados y ollares por la descarga mucopurulenta, típica de etapas posteriores. ⁵

En el hemograma puede evidenciarse una leucocitosis con neutrofilia. ⁶

La mortalidad es más usual en gatitos de menos de 6 meses en los cuales se relaciona con cuadros de desnutrición, inmuno competencia, deshidratación o neumonía bacteriana secundaria. ⁶

Fig: 6. Gato con queratitis ulcerativa producto del VHF-1. ⁵





INFECCIÓN CRÓNICA

Los gatos con VHF-1 crónica tienen signología clínica intermitente. Entre los signos aparecen estornudos esporádicos, secreción óculo-nasal serosa y conjuntivitis.⁶ En algunos casos pueden no presentar signos o sea ser asintomáticos, donde el VHF-1 acantonado se reactiva y vuelve por vía axonal al tejido nasal y oftálmico desde donde se disemina sin producir signos.¹¹

La oftalmopatía en estos pacientes se caracteriza por simblefaron. También pueden presentar úlceras lineales ramificada, dendríticas (queratohelcosis). Si estas lesiones se acompañan de infecciones bacterianas secundarias pueden producirse perforaciones corneanas. (Fig: 6)⁵⁻⁶

Algunos pacientes portadores pueden presentar gingivitis, glositis y periodontitis ulcerativas.⁵⁻⁶

Los gatos de raza pura de nariz corta, como Persas o Himalayos, tienen mayor predisposición a desarrollar la infección crónica de la enfermedad respiratoria.⁵

Los signos clínicos, tanto en las infecciones agudas como en las reactivaciones, se resuelven entre los 10 y 15 días. Sin embargo, es posible que en algunos gatos las lesiones agudas dejen secuelas permanentes en las mucosas y tabique nasal, por lo que los pacientes sufren rinitis bacterianas crónicas, osteomielitis de tabique, sinusitis y conjuntivitis.⁵

DIAGNÓSTICO:

La edad del paciente y las condiciones del ambiente donde vive, unido a la signología nos darán las pautas necesarias para el diagnóstico.⁶⁻¹¹

En los gatos portadores se realiza el examen celular del epitelio conjuntival donde se pueden visualizar inclusiones intracitoplasmáticas de VHF-1, aunque estas tienden a ser transitorias y difíciles de encontrar.⁶

Los estudios serológicos no son de gran ayuda en el diagnóstico por la cantidad de gatos portadores o vacunados en los cuales no puede reconocerse los anticuerpos vacunales de los que no lo son.⁴⁻⁶

Existen métodos de aislamiento e identificación viral a partir de células de la orofaringe o de la conjuntiva que se utilizan para la confirmación del diagnóstico pero se realizan en el campo de investigación. (Cultivos celulares, PCR)⁴⁻⁵⁻⁶

TRATAMIENTO:

Tratamiento de sostén

Hidratación: Los pacientes con cuadros clínico graves presentan deshidratación de hasta un 5% por lo que necesitan hidratación parenteral para establecer el equilibrio hidroelectrolítico.

La hidratación, en cuadros no tan graves, también puede realizarse por medio de sondas naso gástricas.⁶

Aporte calórico: En muchos casos debe realizarse un soporte nutricional (con proteínas, carbohidratos y grasas) el que se realiza simultáneamente con la rehidratación mediante la colocación de una sonda naso gástrica.⁶

En casos no tan graves pueden administrarse fármacos para estimular el apetito (ej.: diazepam 0,1/0,2 mg/kg) y/o alimentos blandos y tibios para aumentar el olor de los mismos y administrados en pequeñas raciones en forma repetida.

Antibiótico terapia: La utilización de antibióticos es necesaria para combatir las infecciones secundarias. Pueden utilizarse en forma parenteral o tópica.

Antipiréticos: la utilización de AINES puede ser beneficiosa para el tratamiento de los cuadros febriles.

Acicalamiento: La limpieza o hidratación de los ollares y parpados pueden mejorar el estado general del paciente. También pueden realizarse nebulizaciones con solución fisiológica 2-3 veces al día para el ablandamiento de las secreciones. Algunos pacientes pueden necesitar transfusiones, oxígeno terapia, etc. lo que dependerá de cada caso en particular.



Vilisin - H

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

La administración oral de L-lisina es eficaz en el tratamiento temprano de la infección VHF-1, disminuyendo la severidad de la enfermedad y controlando la diseminación de la misma.²⁻⁴⁻¹⁴

PORQUE UTILIZAR LISINA? MECANISMO DE ACCIÓN:

La lisina es un aminoácido esencial, es decir que el cuerpo no puede producirlo, se concentra en los músculos y tiene numerosas funciones biológicas.

Contribuye, entre otras cosas, al crecimiento de los huesos, a la formación del colágeno y los anticuerpos, así como al metabolismo de los glúcidos. Es químicamente parecida a la arginina, otro aminoácido, con el cual compite en el organismo.

Este AA fue aislado por primera vez en 1889 a partir de la caseína (una proteína de la leche) y se encuentra en concentraciones altas en la carne, el pescado, los huevos y los productos lácteos, también puede encontrarse en leguminosas, especialmente la soja y los productos fermentados como maíz.

La L-lisina al ser antagonista de la arginina, aminoácido esencial para la replicación viral, inhibe la proteo síntesis, impidiendo, por lo tanto, la multiplicación viral. (Fig: 7)

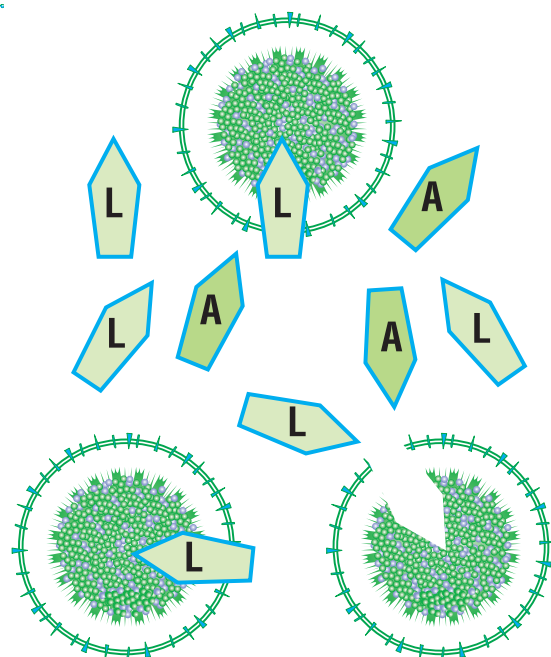
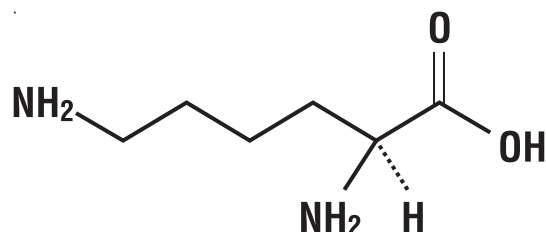


Fig: 7. ESQUEMA DE LA ACCIÓN INHIBITORIA DE LA LISINA SOBRE EL VHF-1 L: lisina. A: arginina

La fracción proteica 1 de la histona de la capa que recubre el DNA de la célula eucariota o célula hospedadora esta formada por un 28% de L-lisina y un 3 a 4% de arginina. Esta proporción en el herpes virus es al revés, aproximadamente tiene 3 veces más de arginina que de L-lisina e *in vitro* se ha demostrado que la eliminación de la arginina del medio de cultivo celular produce una inhibición total de la replicación viral.¹⁴ Este efecto inhibitorio sobre la replica viral se produce porque la L-lisina actúa como análogo de la arginina (Fig: 7) o porque compite en los mecanismos de transporte de la célula o ambos.¹⁴



ESTUDIOS SOBRE LOS BENEFICIOS DE LA UTILIZACIÓN DE LISINA

La lisina es utilizada para la reducción de la recurrencia de la infección de herpes virus felino y/o disminución de la severidad de los signos clínicos.

Para comprobar estos efectos se realizaron diferentes estudios donde se administró por vía oral L-lisina a felinos inoculados con herpes virus (VHF-1). La eficacia fue evaluada por la evolución de los signos clínicos y por el vertimiento viral que se valoraba mediante la técnica de la PCR.

En los pacientes que tomaron L-lisina los signos clínicos se retrasaron comparados con el grupo control y la PCR determinó que la eliminación viral era significativamente menor en los gatos suplementados con L-lisina que en los controles, incluso en animales a los que se les suministraron dosis inmunosupresoras de corticoides.⁸⁻⁹

OTROS EFECTOS:

***Sobre la calcificación:** El L-lisina podría facilitar la absorción del calcio desde el intestino delgado. Los aminoácidos producen un marcado incremento de la absorción de calcio desde el tracto gastrointestinal. De los 18 aminoácidos estudiados los más efectivos fueron L-lisina y L-arginina.¹⁶ La absorción esta promovida por el aumento de la solubilidad del calcio en presencia de estos aminoácidos y además la L-lisina estimula el flujo de jugos digestivos que produce un aumento de la absorción de calcio.¹⁶

***Sobre la secreción de neurotransmisores:** Se realizaron estudios sobre consecuencias de la deficiencia de L-lisina en el comportamiento. La falta dietaria del aminoácido durante 4 días en ratas interfirió en el ciclo circadiano de serotonina produciendo un efecto anoréxico o de aversión al alimento.¹³

MODO DE USO- INDICACIONES.

Gatos adultos: 250 mg (1 ml) por vía oral cada 12 hs.

Gatos bebés: 250 mg (1 ml) por vía oral cada 24 hs.

En gatitos bebés puede iniciarse la prevención desde el momento del destete y puede ser administrado directamente en la boca o mezclado con la comida.

En gatitos enfermos, puede administrarse sin restricciones a cualquier edad.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO:

La suplementación con lisina se recomienda por tres semanas, 21 días, o según prescripción médica, pudiendo ser administrado de por vida.

TOXICIDAD:

A la dosificación recomendada (250 mg/gato/12-24 hs), los efectos indeseables son raros ya que no hay interferencia en la absorción de arginina desde el intestino ni un aumento de la excreción del mismo desde los túbulos renales, por lo que signos como anorexia, depresión o signos neurológicos no fueron observados. A partir de 10 g al día, los suplementos de lisina pueden causar náuseas, cólicos y diarrea, dosis muy alejada de la recomendada.¹⁴

No se observaron signos gastroentéricos o de otro tipo en pacientes que recibieron L-lisina (500 mg cada 12 hs) durante 21 días.¹⁴

Dosis letal 50

Dosis letal 50 en ratas administración oral: 10.000 mg/kg

Dosis letal 50 en ratas administración intraperitoneal: 4.019 mg/kg.

*The Physical and Theoretical Chemistry Laboratory Oxford University
Chemical and Other Safety Information*



VILISIN-H fue desarrollado para el tratamiento y la prevención del herpes virus en gatos y gatitos



PREGUNTAS FRECUENTES:

• **Puede la LISINA curar un gato infectado con VHF-1?**

No se conoce la cura del VHF-1, pero el tratamiento con VILISIN-H disminuye la severidad de los signos clínicos de la enfermedad y ayuda en el control de la diseminación viral.

• **Los gatos enfermos deben tomar indefinidamente VILISIN-H?**

Para los gatos que son propensos a una recurrencia viral, se recomienda el uso preventivo de VILISIN-H por largo tiempo.

• **La administración de VILISIN-H es segura?**

Si. La L-Lisina es un aminoácido esencial similar a la Arginina. Estudios indican que la lisina compite con la arginina inhibiendo la replicación del Herpes Virus Felino sin alterar la concentración en plasma de aminoácidos esenciales o causar deficiencia de arginina en gatos.

• **VILISIN-H puede combinarse con otros tratamientos para el VHF-1?**

Si, en muchas oportunidades se recomienda el uso de antibióticos para evitar la infección bacteriana secundaria.

Bibliografía: Para consultar la bibliografía contáctese a info@mayorslab.com.ar

Vilisin-H Solución al 25%[®]

Primera Lisina específicamente desarrollada para gatos cachorros y adultos.

Una nueva mirada en el tratamiento del Herpes Virus Felino.

www.mayorslab.com.ar
A la vanguardia en el desarrollo de nuevos productos.

Mayors LABORATORIO
especialidades veterinarias