

MANEJO BIORREGULADOR DE LA ENCEFALOMIELITIS INFECCIOSA POR DISTEMPER CANINO Y EHRLICHIA

Management biorregulador of the infectious encefalomyelitis for distemper caninly and ehrlichia

Sergio Antonio Garzón-Tenjo^{1*}

¹Médico Veterinario, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA. Esp. en Clínica médica de pequeños animales, Universidad de Buenos Aires - Argentina. NEDIVET.



Recibido 12 de agosto de 2015.
 Aceptado 22 de octubre de 2015.

Autor para Correspondencia*:
 nedivetcol@gmail.com

Resumen

Las enfermedades infecciosas del sistema nervioso central son causa importante de diferentes signos neurológicos en perros; enfermedades específicas incluyen Virus de Distemper Canino (CDV, por sus siglas en inglés), Criptococosis, Rabia, Toxoplasmosis, Neosporosis, Ehrlichiosis y Anaplasmosis. Los signos neurológicos asociados a estas enfermedades se presentan generalmente de forma súbita y progresiva. Las manifestaciones clínicas no siempre representan la fase en que se encuentra la enfermedad, por lo que un diagnóstico temprano y oportuno marca la diferencia del abordaje terapéutico y el pronóstico del paciente. En el presente documento se describe una investigación con la metodología de enfoque cualitativo, con aplicación del método de estudio de caso para un paciente de raza Yorkshire terrier, derivado al servicio de neurología por un cuadro agudo de depresión, inapetencia, inestabilidad y marcha atáxica. Se le realizan pruebas paraclínicas, las cuales confirman la presencia del Virus de distemper canino; este estudio adicionalmente muestra una alteración importante de la línea celular roja y trombocítica, lo que lleva a realizar un segundo estudio con el fin de profundizar el diagnóstico y descartar la presencia de otro tipo de infección. 24 horas después los resultados demuestran la presencia de estructuras compatibles con *Ehrlichia canis*. De acuerdo al análisis clínico y paraclínico las manifestaciones neurológicas del paciente se asocian a un cuadro infeccioso multifactorial lo que implica un reto terapéutico debido a la fisiopatología paradójica de las dos enfermedades. Teniendo en cuenta la fase de la enfermedad y los aspectos patológicos de la misma, se inicia un manejo biorregulador cuyo primer objetivo radica en modular el sistema inmunológico.

Palabras clave: encefalomyelitis, citoquinas, ehrlichia y células de glia.

Abstract

Infectious diseases of the central nervous system are important causes of various neurological signs in dogs; specific diseases include Canine Distemper Virus (CDV, for its acronym in English), cryptococcosis, rabies, toxoplasmosis, neosporosis Ehrlichiosis and anaplasmosis. The neurological signs associated with these diseases usually occur suddenly and progressively. The clinical manifestations do not always represent the phase in which the disease is, so an early and timely diagnosis makes the difference in the therapeutical approach and prognosis of the patient. This essay describes an investigation with the methodology of qualitative approach, applying the method of case study for a patient of breed Yorkshire terrier, referred to the neurology department for an acute depression, loss of appetite, and ataxic gait instability. A paraclinical test was performed, which confirmed the presence of canine distemper virus; This study shows a significant alteration of platelets and red cell line, which leads to conduct a second study in order to deepen the diagnosis and rule out other infections. Twenty-four hours later the results demonstrate the presence of *Ehrlichia canis* compatible structures. According to the clinical and paraclinical analyzes the patient's neurological manifestations are associated with a multifactorial infectious process which involves a therapeutic challenge because of the paradoxical pathophysiology of the two diseases. Given the stage of the disease and pathological aspects of it, a biocontrol management, whose primary objective is to modulate the immune system, is started.

Key words: encephalomyelitis, cytokines, ehrlichia and glia cells.

Como citar:

GARZÓN-TENJO, Sergio Antonio. Manejo biorregulador de la encefalomyelitis infecciosa por distemper canino y Ehrlichia. *Revista Facultad Ciencias Agropecuarias – FAGROPEC*. Universidad de la Amazonia, Florencia – Caquetá. 7(2). Pp. 50–54. Julio – Diciembre de 2015.

Introducción

El distemper canino es una enfermedad que se caracteriza por tener múltiples fases y presentaciones (Calderón, 2014). Al igual que la mayoría de agentes virales ingresa por vía oronasal y hace su primera replicación en nódulos linfáticos regionales, haciendo posteriormente una viremia y replicación en linfocitos de médula ósea, timo, bazo y circulantes (Harrus, 2011). Esta fase clínicamente puede pasar desapercibida o con una leve depresión e inapetencia que es imperceptible para el propietario (Engystol, 2014).

El virus, que tiene tropismo por células epiteliales, invade el sistema gastrointestinal, respiratorio, tegumentario y óptico. En esta etapa la condición inmunológica del paciente y el manejo adecuado por parte del clínico dicta el

pronóstico del mismo (Lang, 2011).

Estudios recientes muestran que la progresión de la enfermedad hacia el sistema nervioso central depende de la capacidad de respuesta inmunológica del huésped (Lorenzana, 2009). Lo cual representa un riesgo mayor para el paciente, puesto que el Sistema Nervioso Central no posee la misma capacidad de recuperación que los otros sistemas afectados por el virus; y las secuelas de esta fase pueden ser incompatibles con la calidad de vida (Heel, 2014; Giménez, 2002). La mayoría de veterinarios desahucian a los pacientes cuando la enfermedad se encuentra en fase neurológica. Sin embargo en este reporte de caso se mostrará como la terapia homotoxicológica modula la respuesta inflamatoria y favorece la regeneración del Sistema Nervioso, al punto en el cual no

quedan secuelas en el paciente.

La Ehrlichiosis Monocítica Canina (EMC) es una enfermedad asociada a una serie de signos clínicos variados (Maya, 2007). Las manifestaciones neurológicas incluyen alteración del estado mental, ataxia, convulsiones, disfunción vestibular, afección de pares craneales, e hiperestesia. Los signos neurológicos han sido asociados a vasculopatía y desórdenes inflamatorios (Losada, 2015). El diagnóstico de esta enfermedad se basa en los hallazgos al examen clínico y neurológico, anormalidades en el hemograma, líquido cefalorraquídeo, serologías y alteraciones en las imágenes por Resonancia Magnética (Lang, 2011; Harrus y Waner, 2011).

Materiales y métodos

Enfoque de la investigación

La investigación se desarrolló bajo un enfoque cualitativo, con aplicación del método de estudio de caso como estrategia metodológica de investigación científica, en la generación de resultados que posibilitan el fortalecimiento, crecimiento y desarrollo de las teorías existente (Martínez, 2006).

Presentación del caso

Al servicio de neurología veterinaria se remite un Yorkshire Terrier macho de 4 años de edad, por un cuadro de ataxia aguda, tratado previamente en otra clínica como intoxicado con atropina, lavado gástrico y corticoterapia sin respuesta. Al examen neurológico se observa un paciente con estado mental normal, inestabilidad en estación, marcha atáxica, pares craneales normales y reacciones posturales disminuidas en los cuatro miembros. 48 horas después se observan mioclonias cervicales en el paciente, lo que indica una neurolocalización multifocal, con lesiones que involucran posiblemente estructuras diencefálicas, cerebelares y medulares (Giménez, 2002). Con base en un listado de diagnósticos presuntivos que abarcan desórdenes metabólicos, inflamatorios o infecciosos (toxoplasma, ehrlichia y distemper) se realizó un perfil hematológico completo y una serie de pruebas serológicas.

Las anormalidades en el hemograma incluyen anemia leve (Eritrocitos 5,0 referencia 5,5-8,5 x 10¹²/L, Hemoglobina 103 g/L, referencia 120-180 g/L), Trombocitopenia (153.000/ μ L, referencia 200.000 - 600.000/ μ L), Serología para la detección de antígeno de Distemper Positivo. Los últimos estudios demuestran que la infección por distemper agudo en fases agudas y subagudas producen una disminución en los niveles de transcripción y expresión de proteínas antivirales, citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6), citoquinas Th1 y Th2 específicas (IL-2 e IL-4,

respectivamente) e interferones de la clase I (IFN α y β), siendo de esta forma un determinante de virulencia esencial en la invasión del hospedero. Este fenómeno explica la inhibición de la secreción de interferón gamma (IFN γ) en linfocitos Th1 y células naturales killer (NK) y, consecuentemente, la interferencia de la respuesta inmune Th1 antiviral.

48 horas después, un segundo hemograma muestra Leucocitosis leve (16.400 / μ L, referencia 6000 - 14.000/ μ L) Hiperproteinemia (9,1 mg/dl referencia 5,2-7,6 mg/dl) hiperglobulinemia (6,8 mg/dl, referencia 2,7-4,3 mg/dl) y extendido de sangre periférica positivo para *E. canis*.

La terapia biorreguladora se inicia teniendo en cuenta el primer pilar de la homotoxicología; en este caso se hace indispensable la detoxificación básica por el tratamiento previo con terapia alopática. El tratamiento a base de Nux Vomica homaccord de uso veterinario y Lymphomyosot y Berberis homaccord de uso veterinario, fue utilizado para la detoxificación; ya que la *Ehrlichia* es una bacteria de replicación intracelular como inmunoestimulador se administró Engystol ad us. vet, y finalmente como soporte orgánico Cerebrum Compositum.

De cada medicamento se administró 2 ml IV una vez al día durante tres días seguidos y luego cada 72 horas hasta la resolución completa de los signos. Adicionalmente se administra N-acetil cisteína 30 mg/kg cada 24 horas como captador de radicales libres. Aparentemente, la inmunidad inducida por células T y la secreción de interferón (IFN)- γ cumplen un papel predominante en la recuperación y la inmunidad a infecciones por *Ehrlichia*. Es posible que la evasión de la respuesta inmune sea otro medio de establecer infección crónica en el huésped canino para *E. canis*. Esta infección da como resultado el desarrollo de anticuerpos específicos. Entre 4 a 7 días después de la infección, aparecen IgM e IgA; en general la IgG aumenta desde los 15 días posteriores a la infección. Por lo regular la hiperglobulinemia es policlonal; sin embargo, es posible que algunos pacientes desarrollen gammapatía monoclonal.

El papel que cumple la respuesta de anticuerpos en la eliminación de infecciones intracelulares persistentes de *Ehrlichia* es mínimo. Los títulos altos de anticuerpos a *Ehrlichia* no proporcionan protección cuando se desafía a los pacientes, sino que podría llegar a ejercer un efecto perjudicial en el progreso de la enfermedad debido a las consecuencias inmunopatológicas.

Cada vez mayor cantidad de evidencia confirma la suposición de que los mecanismos hiperinmunes están involucrados en la patogénesis de EMC, estos incluyen

infiltración generalizada de células plasmáticas de la médula ósea y el parénquima del SNC, aparición de hipergammaglobulinemia policlonal que no se correlaciona con títulos específicos de anticuerpos a *Ehrlichia*, resultados positivos de pruebas de autoaglutinación y Coombs, inducción de producción de anticuerpos antiplaquetarios después de la infección natural y experimental, y la detección reciente de complejos inmunes circulantes en pacientes infectados en forma natural y artificial con *Ehrlichia*.

Varios mecanismos se encuentran involucrados en la patogénesis de la trombocitopenia, estos incluyen el aumento del consumo de plaquetas y disminución de la vida media plaquetaria, probablemente resultado del secuestro esplénico y destrucción mediada por respuesta inmune (Calderón, 2014).

Se han detectado anticuerpos antiplaquetarios circulantes y relacionados con plaquetas en suero y en sangre entera, respectivamente, en la fase aguda después de infecciones naturales y artificiales con *Ehrlichia*, adicionalmente se ha encontrado que existe una citocina sérica, factor de inhibición-migración plaquetaria (FIMP) y su nivel está relacionado en forma inversa con el recuento de plaquetas. Niveles de FIMP más altos se asocian con cepas más virulentas de *Ehrlichia*.

Se considera que el mecanismo responsable de trombocitopenia en la fase crónica es la disminución de la producción de plaquetas como resultado de una médula ósea hipoplásica (Maya, 2007). La función plaquetaria, como la miden las respuestas de agregación, se ve disminuida en pacientes infectados, este hecho, junto con el bajo recuento de plaquetas, contribuye a las hemorragias que se observan con EMC. De acuerdo a las investigaciones mencionadas se inicia una terapia biorreguladora administrando Traumeel ad us. vet como modulador de la inflamación y Placenta compositum como reparador endotelial. Medulla Osis Suis, una ampolla de cada uno una vez al día durante tres días seguidos y luego cada 72 horas, Tiamina 10 mg/kg cada 24 horas y Ácido fólico 5 mg cada 24 horas como suplemento para la anemia.

Aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento el paciente continúa presentando signos de ataxia, aunque los movimientos involuntarios se redujeron en un 50%. Se sugiere continuar con un ciclo adicional de terapia biorreguladora y se realiza control neurológico tres semanas después, observando una evolución clínica satisfactoria sin evidencias de secuelas neurológicas.

Implicaciones éticas y bioéticas

Por tratarse del ejercicio profesional de un Médico Veterinario, en el marco de los lineamientos legales, no es

requerido para este proceso, permisos o avales de ningún comité.

Resultados y discusión

Casos clínicos como este representan un verdadero reto diagnóstico y terapéutico para el Médico Veterinario en Colombia. Las técnicas de diagnóstico actualmente disponibles en el medio, en muchas ocasiones no permiten esclarecer si la enfermedad es activa o solo se encuentran anticuerpos de memoria por previa exposición al antígeno.

Con las pruebas realizadas en este caso se determina la presencia sistémica de dos antígenos (*Ehrlichia* sp. y Virus del *D. canino*), ambos posibles desencadenantes de los signos neurológicos presentes en el paciente; sin embargo, la evolución clínica del cuadro es compatible con la presencia del virus en el SNC, sin descartar la co-infección por la *Ehrlichia*.

La presencia de mioclonos cervicales son síntomas característicos no patognomónicos de una meningomielitis por *Distemper*, lo cual acerca al virus como la posible causa del cuadro. Por otro lado la presencia de hiperglobulinemia, anemia, trombocitopenia y la evolución favorable al inicio de la antibioterapia sugiere la presencia de la *Ehrlichia* como agente concomitante del proceso inflamatorio en el SNC (Lorenzana, 2009).

Cabe resaltar que los procesos infecciosos en SNC causados por *Distemper* actualmente no tienen tratamiento ni pronóstico favorable, y de igual forma la inflamación asociada a la *Ehrlichia* requiere de la administración de corticoides para su resolución. Este caso demuestra que con la medicina homotoxicológica se abre una gama de posibilidades para el tratamiento de patologías de las cuales antes se creían un pronóstico es malo y la probabilidad de secuelas es alta.

Con base en la medicina homotoxicológica se inicia el tratamiento detoxificando al paciente. Actualmente se conocen las propiedades de los tres componentes que hacen parte de la detoxificación y drenaje. Cabe mencionar que el Lymphomyosot activará la función del sistema linfático acelerando el flujo del mismo y mejorando el encauzamiento y drenaje de la linfa. De esta forma, las proteínas, los productos finales y otras homotoxinas son transportadas fuera de la matriz extracelular. Pero es ahí donde se convierte en un reto cuando se trata de enfermedades del SNC, sabiendo de antemano que este carece de dicho sistema.

Se cree que el SNC posee un sistema de drenaje denominado “Sistema linfático” que actualmente continúa en estudio y cuya acción aparentemente depende de las células de glia que lo conforman. De acuerdo a este

descubrimiento se podría sugerir al Cerebrum Compositum como coadyudante en la detoxificación del SNC debido a que sus componentes podrían ser protectores celulares, destoxicadores (extracelulares o intracelulares), estimulantes de la función celular o incluso podrían mejorar el aporte de energía a la célula (Heel, 2015).

Nux vomica-Homaccord se utiliza en la práctica diaria para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, aunque para el caso, el paciente no presentaba signos gastroentéricos aunque se conoce los efectos del Virus de Distemper canino sobre el epitelio intestinal; sin embargo el producto presenta un intenso efecto de apoyo hepático por lo que fue seleccionado como parte de la triada de la detoxificación (Heel, sf).

Berberis-Homaccord es un medicamento antihomotóxico que se utiliza habitualmente en inflamación e irritación a nivel del tracto urogenital y biliar. Tiene además una notable actividad sobre la función renal. Activa la función detoxificante y excretora de los riñones, de forma que se convierte en un valioso instrumento terapéutico en tratamientos de drenaje y detoxificación; por otra parte, se conoce que los riñones son órganos blancos para el depósito de complejos autoinmunes relacionados con la infección por *Ehrlichia*. Por tal motivo su importancia en el tratamiento de dicha enfermedad. Algunos estudios demuestran que la berberina estimula los transportadores orgánicos de aniones, proteínas importantes para la eliminación de componentes proteicos acumulados en el riñón (Heel, 2014).

Los complejos inmunes que ya se han mencionado tienen una singular importancia en la fisiopatología del SNC por infección por *Ehrlichia*, de tal forma que la regulación de la producción de anticuerpos sería uno de los principales objetivos terapéuticos para esta enfermedad. Se conocen las propiedades del Traumeel como modulador de respuestas inflamatorias asociadas a línea celular Th1 y Th2, esta última responsable de la respuesta humoral permitiendo de esta forma regular la producción de inmunoglobulinas asociadas al proceso inflamatorio y vasculopatías del SNC (Lozada, et al. 2015).

De acuerdo al tiempo de presentación de cuadro clínico, signos y evidencia paraclínica se determina que el paciente presenta una fase aguda o subaguda de infección por Distemper. Con base en el conocimiento de la fisiopatología, y con el fin de estimular el sistema inmune ante una incompetencia del mismo, se administra Engystol en atención a la diversidad de estudios que han demostrado su efecto estimulante de expresión de linfocitos T productores de interferón-gamma activando la respuesta Th1, una vía antiviral del organismo (Engystol, 2015).

Con respecto al cuadro de anemia y trombocitopenia, en la

homotoxicología fueron identificadas varias familias de medicamentos, una de las cuales son los organopreparados, estos productos contienen diluciones homeopatizadas de células y órganos embrionarios de origen porcino y no células enteras u organelas como en terapia celular, es importante hablar de estímulo orgánico específico, que además es uno de los tres pilares del tratamiento en medicina antihomotóxica. Su uso básicamente se remite a la deficiencia orgánica que en este caso podría asociarse a un déficit por parte de la médula ósea con el fin de estimular sus funciones.

Conclusiones

Actualmente, las herramientas terapéuticas desde el punto de vista alopático, se quedan cortas cuando se trata de enfermedades del SNC, por lo que la medicina biorreguladora, gracias a sus principios y mecanismos de acción, permiten el manejo de ciertas patologías de pronósticos desfavorables.

El análisis fisiopatológico de las enfermedades, así como el conocimiento científico del mecanismo de acción de los medicamentos biorreguladores, permiten su uso correcto como herramientas terapéuticas alternativas de alto impacto.

Para la infección combinada de *Ehrlichia* y *D. canino*, el tratamiento biológico con Engystol como inmunoestimulantes y N-acetil Cisteína como captador de radicales libres, en pacientes previamente detoxificados con Barberis Humacord, Nux vómica Humacord y Cerebrum compositum, presenta una evolución favorable, con eliminación completa de secuelas neurológicas.

Literatura citada

- CALDERÓN, César. *Ehrlichia canis* en caninos y el tratamiento con doxiciclina. Tesis conducente a la obtención del título de Médico Veterinario. Lima-Perú. Universidad Nacional de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria. 2014. 91p.
- GIMÉNEZ, S. Neuropharmacology and treatment of myoclonus. En: Parkinson disease and movement disorders. Jankovic J, Tolosa E. Lippincott Williams and Wilkins. 2002, Pp 301-310.
- HARRUS, S. y WANER, T. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): An overview. Review The Veterinary Journal 187(3): Pp. 292-296, 2011.
- HEEL. Monografía del producto. (en línea). [Heel] Chile. 2015. Consultado el 19 de junio. Disponible en: <http://goo.gl/6oBJcq>
- HEEL. Cerebrum compositum NM. (en línea). [Heel] Chile. 2015. Consultado el 19 de junio. Disponible en: <http://goo.gl/kn7R5y>
- HEEL. Nux vomica-Homaccord. (en línea). [Heel] Chile. sf. Consultado el 19 de junio. Disponible en: <http://goo.gl/DiK8Ot>
- HEEL. Berberis-Homaccord. (en línea). [Heel] Chile. 2014. Consultado el 19 de junio. Disponible en: <http://goo.gl/F8vV9E>
- LANG, Linda et al. Case Report Magnetic Resonance Imaging

- Lesions in the Central Nervous System of a Dog with Canine Monocytic Ehrlichiosis. Case Reports in Veterinary Medicine. Volume 2011, Article ID 379627, DOI:10.1155/2011/379627. 2011. Pp. 1-5
- LORENZANA, Luis. Actualización en la Terapéutica del Moquillo Canino. [Virbac]. Mexico. 2009?. Consultado el 19 de junio. Disponible en: <http://goo.gl/sS5G3Z>
- LOSADA, C. et al. risk-benefit of co-administered Traumeel® (tr14) and Zeel® (ze14) intra-articular (ia) injections in patients with moderate-to-severe pain associated with oa of the knee (oak). Estados Unidos. 2015. Consultado el 19 de junio. Disponible en: <http://goo.gl/2q9pjO>
- MAYA, Germán. Trombocitopenia: más importante que encontrarla es saber por qué se presenta. Medicina & Laboratorio, Vol. 13(3-4). Universidad de Antioquia. 2007. Pp. 111 – 152.
- MARTÍNEZ, Piedad. El método de estudio de caso: estrategia metodológica de la investigación científica. En: Revista Pensamiento y Gestión. No. 20. Universidad del Norte. 2006. Pp. 165 – 193.