

Actualización de tratamiento de PIF en Reino Unido- Marzo 2022

Grupo de asesoramiento en casos de PIF:

Dr Sam Taylor BVetMed(Hons)CertSAM Dip ECVIM-CA MANZCVS FRCS

Prof. Séverine Tasker BVSc BSc DSAM PhD DipECVIM-CA FHEA FRCVS

Prof. Danielle Gunn-Moore BSc(Hon) BVM&S PhD MANZCVS FHEA FRSB FRCVS

Dr Emi Barker BSc PhD PGCert THLE DipECVIM-CA MRCVS

Dr Stephanie Sorrell BVetMed(Hons) MANZCVS DipECVIM-CA MRCVS

Estos especialistas se han unido para contestar de forma voluntaria preguntas sobre los nuevos tratamientos de PIF vía correo electrónico (fipadvice@gmail.com) y para divulgar información a veterinarios y auxiliares veterinarios en el Reino Unido. Hasta este momento (Diciembre 2021), han contestado a más de 100 emails.

Introducción

En agosto de 2021, el remdesivir (Figura 1) pasó a estar legalmente disponible en el Reino Unido para el tratamiento de la peritonitis infecciosa felina (PIF). Desde entonces, muchos gatos adultos y cachorros han sido y siguen siendo tratados con éxito. Como ocurre con cualquier formulación novedosa, a medida que se gana experiencia se realizan ajustes en los protocolos. Este protocolo ha sido creado para apoyar a los clínicos en el uso de remdesivir y GS-441524 en el tratamiento de la PIF dado el reciente lanzamiento (noviembre 2021) de la fórmula oral de GS-441524 (comprimidos de 50 mg) por parte de un fabricante de especialidades farmacéuticas en el Reino Unido (figura 2). Es necesario recordar que el tratamiento debe adaptarse individualmente a cada gato en base a la respuesta, cumplimiento y situación financiera del cliente.

A continuación, se detallan protocolos específicos con los que se pretende ayudar al veterinario a tomar decisiones junto con sus clientes, pero estos protocolos pueden no ser apropiados para todos los pacientes.

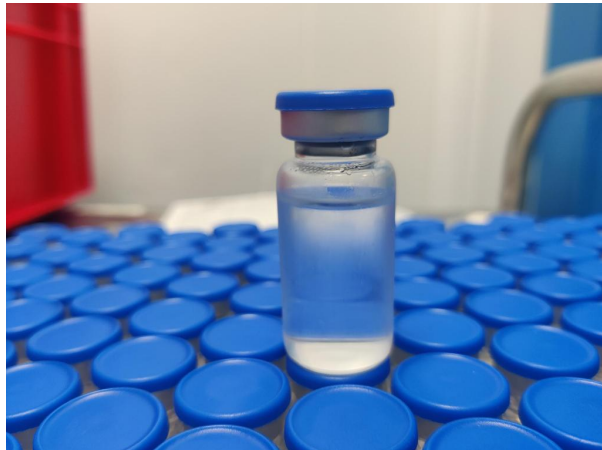


Figura 1: Remdesivir inyectable para uso subcutáneo o intravenoso



Figura 2: GS en comprimidos

Protocolos de tratamiento

Las dosis se han incrementado respecto a las recomendaciones previas, basando este cambio en la experiencia de nuestros compañeros australianos, que han tratado alrededor de 600 gatos. Aunque algunos gatos respondieron a las dosis más bajas anteriormente descritas, se observó que la recurrencia al final o hacia el final de los 84 días de tratamiento (12 semanas) era posible, resultando en la necesidad de extenderlo a una dosis superior diaria. Esto implicaba un mayor gasto que el que habría supuesto incrementar la dosis desde el principio.

Cuando se usan remdesivir y/o GS-441524, las tres opciones actuales de tratamiento son un ciclo de 12 semanas de remdesivir inyectable, transición de inyectable a GS-441524 oral o bien un protocolo enteramente oral de GS-441524. Las dosis sugeridas, beneficios y limitaciones de cada protocolo se enumeran más adelante. El remdesivir no puede administrarse por vía oral. Las dosis recomendadas (Tabla 1) dependen de la presentación clínica (presencia o ausencia de efusión y existencia de compromiso ocular y/o neurológico), debido a la variación en la penetración del fármaco en los diferentes tejidos. En caso de duda, se prefiere el uso de la dosis más alta.

Se debe tener en cuenta que las dosis de GS-441524 oral detalladas a continuación son mayores que las citadas en algunas publicaciones. En dichas publicaciones se hace referencia a preparados de GS-441524 del “mercado negro” en los que no ha sido posible confirmar la cantidad de principio activo. Las dosis detalladas aquí están basadas en la experiencia con una preparación cuyo contenido en GS-441524 es conocido en el producto disponible en Australia y Reino Unido. Por lo tanto, no se puede extrapolar a otras preparaciones donde el componente activo y/o su concentración son desconocidas o no estipuladas por el fabricante.

Protocolo combinado inyectable y oral:

La decisión acerca del momento adecuado para pasar de la forma inyectable de remdesivir a la forma oral de GS-441524 depende de la tolerancia del gato a las inyecciones y a la administración oral de comprimidos, las diferencias en el precio de las formulaciones (incluyendo el coste de las agujas, jeringas, deshecho de objetos cortantes, residuos) y de las preferencias del cuidador y su presupuesto.

En base a la experiencia, se considera que es mejor realizar la transición a los 7-14 días del inicio del remdesivir intravenoso (IV) o subcutáneo (SC), aunque se puede realizar el cambio directamente, administrando remdesivir un día y continuando el tratamiento con comprimidos desde el día siguiente.

El protocolo escogido depende de la severidad de la enfermedad por PIF en el gato. La dosificación se muestra en la tabla 1.

TABLA 1: resumen de las dosis recomendadas para remdesivir y GS-441524

Presentación clínica	Remdesivir inyectable	GS-441524 oral
Gatos con efusión, sin signos oculares ni neurológicos	10 mg/kg cada 24h	10-12 mg/kg cada 24h
Sin efusión ni signos oculares o neurológicos	12 mg/kg cada 24h	10-12 mg/kg cada 24h
Con signos oculares (con y sin efusión)	15 mg/kg cada 24h	15 mg/kg cada 24h
Signos neurológicos presentes (con y sin efusión)	20 mg/kg cada 24h	10 mg/kg cada 12 h (i.e. 20 mg/kg administrados en dos dosis)

Enfermedad severa (gato anoréxico, deshidratado y hospitalizado)

- 1) Tratamiento inicial con una dosis diaria de remdesivir intravenoso (tabla 1) durante 3-4 días (días 1,2,3 +/-4) como dosis de carga. En necesario diluir la dosis requerida de remdesivir a diario, hasta un total de 10 ml de solución salina y administrarla lentamente en 20-30 min manualmente o mediante una bomba de infusión.

ISFM Clinical Protocol

- 2) Continuar con remdesivir subcutáneo una vez al día a la misma dosis (tabla 1) hasta los días 7-14.
- 3) Cambiar a GS-441524 oral una (o dos) veces al día (tabla 1) entre los días 8 y 15, y continuar al menos hasta el día 84.

Enfermedad de severidad moderada (estado de hidratación normal, sin anorexia)

- 1) Tratamiento inicial con una dosis diaria de remdesivir subcutáneo (tabla 1) hasta el día 7-14.
- 2) Transición a GS-441524 oral una vez al día (o dos en caso de necesitar una dosis neurológica muy alta) (tabla 1) los días 8-15, hasta el día 84

Tratamiento exclusivamente oral

El protocolo de GS-441524 oral se recomienda si hay intolerancia al tratamiento inyectable o si existen factores económicos que lo impiden.

- Una dosis diaria (o dos si son necesarias dosis muy altas, ej. en cuadros neurológicos) (tabla 1) hasta el día 84 como mínimo.

POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS DEL REMDESIVIR

La tolerancia al remdesivir parece buena. No obstante, se han reportado los siguientes efectos adversos:

- Picor o molestia transitoria local tras la inyección (ver la prevención más adelante)
- Desarrollo o empeoramiento de una efusión pleural (no siempre de alto contenido en proteínas) en las primeras 48 h del tratamiento, que en algunos casos requiere drenaje.
- Los gatos pueden parecer deprimidos o padecer náuseas algunas horas tras la administración IV.
- Se ha informado de incrementos en la actividad enzimática de la alanina aminotransferasa (ALT) (no está claro si son debidos a la enfermedad o a un efecto adverso del fármaco)
- Eosinofilia periférica leve

NOTA: Es muy importante **pesar a los gatos semanalmente** durante el tratamiento usando básculas precisas. Si el tratamiento tiene éxito, habrá un incremento de peso y/o crecimiento de los cachorros y será necesario modificar la **dosis** en función de este cambio, al mismo tiempo que asegurar que sigue siendo apropiada para el tipo de PIF tratado.

Opciones para clientes con limitaciones económicas. Idealmente, la terapia debería ser administrada usando las formulaciones y dosis recomendadas durante el mayor tiempo posible (hasta 84 días), tal y como se ha descrito anteriormente, para aumentar la probabilidad de curación. Considerar las opciones descritas a continuación sólo cuando sea absolutamente necesario, ya que se puede producir una recidiva que ocasione una mayor duración del tratamiento y un incremento del coste.

- Administrar GS-441524 oral durante 84 días, como se ha descrito previamente.
- Administrar remdesivir inyectable o GS-441524 oral durante el mayor número de días posible antes de cambiar a mefloquina oral 62,5 mg 2-3 veces por semana (en gatos grandes, administrar 3 veces por semana) o 20-25 mg oral cada 24 h (si los comprimidos pueden reformularse ej. PCCA Ltd) hasta completar un protocolo de 84 días; la mefloquina

ISFM Clinical Protocol

es más económica que el remdesivir y el GS-441524 pero se necesitan más estudios para valorar su efectividad en este contexto.

- Si es necesario incrementar la dosis de remdesivir (ej. debido a la aparición de enfermedad neurológica durante el tratamiento) pero no es económicamente factible, se puede añadir mefloquina como tratamiento adyuvante. Aunque es más económico que el remdesivir, se necesitan más estudios para valorar el efecto de esta combinación).
- El interferón omega felino se ha usado también en el periodo que sigue al tratamiento con remdesivir/GS-441524, pero se necesita más investigación antes de determinar si esta combinación es necesaria.

¿Se debe administrar el tratamiento oral con o sin comida?

- El GS-441524 se administra con el estómago vacío (seguido de una pequeña cantidad de agua) y se puede administrar comida pasados 30 minutos.
- La mefloquina se administra con comida porque en ayunas suele provocar vómitos.

No olvide ayudar a los clientes que usen medicación oral, ya que la administración puede resultar difícil. Puede dirigir a los clientes a la página web de ICatCare donde encontrarán información y videos: <https://icatcare.org/advice/how-to-give-your-cat-a-tablet/>

¿Cómo puedo ayudar a los cuidadores a administrar el remdesivir subcutáneo?

La inyección con remdesivir puede causar molestia local transitoria. A continuación, se detalla una serie de consejos para reducir las molestias y mejorar el cumplimiento del tratamiento.

- Asegúrese de que el cuidador usa una aguja nueva cada vez que cargue el fármaco (Esto reducirá el riesgo de contaminación bacteriana de la botella, al igual que la limpieza con alcohol del tapón reutilizable de la botella antes de insertar la aguja).
- Asegúrese de que el cuidador cambia la aguja tras cargar el fármaco, antes de su administración (la aguja puede quedar menos afilada después de insertarla en la botella).
- Las preferencias respecto al calibre de la aguja varían. Hay quien prefiere la de 21 G para acelerar la velocidad de inyección, mientras otros encuentran que una más fina es mejor tolerada. Vale la pena intentar ambas si surge algún problema.
- Es conveniente alternar los puntos de inyección.
- Es conveniente atemperar el remdesivir antes de su administración
- Considere el uso de gabapentina oral (50-100 mg/gato) y/o buprenorfina transmucosa o subcutánea administrados como mínimo 30-60 min antes de la inyección para inducir una sedación/analgesia moderada.
- El área puede depilarse para que los cuidadores puedan localizar el punto de idóneo y administrar la crema tópica EMLA 40 min antes de la inyección, aunque la desensibilización de la superficie puede no ayudar dado que es el remdesivir bajo la piel el que causa la molestia.
- Asegúrese de que la dosis completa inyectable sea administrada en cada momento del tratamiento y anime a los cuidadores a comunicar cualquier contratiempo ya que esto puede influir en sus decisiones en caso de recaída.
- Estos gatos necesitarán varias semanas de tratamiento. Anime a los cuidadores a hacer de la experiencia algo positivo entorno a la hora de la inyección, usando golosinas (por ej. Lick-e-lic, Dreamies) o acariciando, peinando o jugando con el gato si se trata de un individuo poco motivado por la comida. Sugiera a los cuidadores que pasen tiempo con su gato creando un refuerzo positivo para evitar daños a nivel de la relación gato-cuidador que pueda reducir el cumplimiento del protocolo.

¿QUÉ DEBO ESPERAR DURANTE EL TRATAMIENTO?

- Se debería apreciar una mejoría en los primeros 2-5 días en lo que respecta al estado general, el apetito, la resolución de la pirexia y la reducción del fluido abdominal (Fig-3) o pleural en caso de presencia de efusión. En algunos casos, el acúmulo de fluido pleural puede empeorar de forma transitoria durante los primeros días. Si el gato está en casa, aconseje al cuidador que mida la frecuencia respiratoria, así como el esfuerzo respiratorio. La efusión se resuelve normalmente antes de las 2 semanas
- Si la efusión está aún presente a las 2 semanas, considere incrementar la dosis (ej. aumentar a la dosis equivalente a la indicada en casos sin efusión y sin signos oculares ni neurológicos).
- La albumina sérica incrementa y las globulinas disminuyen (se normalizan) entre la primera y la tercera semana, pero las globulinas pueden aumentar inicialmente cuando un gran volumen de efusión se reabsorbe.
- La linfopenia y la anemia pueden tardar más en resolverse, hasta 10 semanas.
- La eosinofilia periférica leve es un hallazgo común y puede ser un marcador de la evolución favorable de la enfermedad, al igual que en los pacientes con COVID.
- El tamaño de los linfonodos se reduce a lo largo de unas cuantas semanas.
- Si el progreso no es el esperado, reconsidere el diagnóstico (ver más abajo) y /o incremente la dosis.



Fig. 3: Un gato con PIF y ascitis. Las efusiones deberían empezar a mejorar a los 3-5 días del inicio

¿QUE NECESITO MONITORIZAR DURANTE EL TRATAMIENTO?

- Idealmente, análisis bioquímico y hematología tras dos semanas de tratamiento y, luego, mensualmente.
- Cuando existan restricciones económicas, controle el peso/estado de ánimo/efusiones (ej. uso de ecografía) /signos neurológicos/valores bioquímicos clave (ej., medir solo las globulinas, bilirrubina o realizando un microhematocrito para obtener hematocrito/proteínas totales/color del plasma).
- La actividad de la ALT puede aumentar. No está claro si la causa es la PIF o una reacción medicamentosa, y no es razón para detener el tratamiento. No se sabe si el uso de hepatoprotectores (ej. S-adenosilmetionina) es de ayuda en estos casos.
- Monitorizar la resolución de las efusiones y/o tamaño de los linfonodos por ecografía (POCUS- Point of care ultrasonography).

ESTOY VIENDO UNA RESPUESTA POSITIVA AL TRATAMIENTO ¿CUÁNDO PUEDO INTERRUMPIRLO?

- Nunca antes de los 84 días (12 semanas).
- Confirme la resolución de las alteraciones previas (examen clínico, ecografía (POCUS), bioquímica sérica y hematología).
- Detenga el tratamiento solamente cuando el gato ha mantenido los parámetros (clínicos y analíticos) normales durante al menos 2 semanas (idealmente 4 semanas).

SI NO VEO RESPUESTA O SÓLO OBSERVO UNA RESPUESTA PARCIAL ¿QUÉ HAGO?

- Asegúrese de que el gato tiene PIF. Revise el diagnóstico, busque la posibilidad de realizar pruebas adicionales, considere repetir tomas de muestra (ej. análisis de fluido en un laboratorio externo, citología o biopsia de linfonodos).
- Si hay alteraciones a nivel bioquímico y hematológico (hiperglobulinemia y ratio albúmina/globulina en particular) tras 6-8 semanas, incremente la dosis como si se tratara de una recaída (véase más abajo) en 3-5 mg/kg por día y prosiga el tratamiento, hasta que los parámetros se normalicen durante al menos 2 semanas, como se explica en el apartado anterior. Esto puede suponer una extensión de hasta 12 semanas.

¿QUÉ MONITORIZO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO?

- Aconseje al cuidador que vigile de cerca cualquier posible signo de recaída durante al menos las 12 semanas posteriores a la finalización del tratamiento.
- Idealmente, repita la bioquímica sérica y la hematología 2 semanas y 1 mes después del fin del tratamiento (para detectar cualquier cambio que sugiera una recaída temprana).
- Tenga en cuenta que la recaída puede presentarse con síntomas clínicos, pero sin alteraciones a nivel bioquímico/hematológico.

EN CASO DE RECAÍDA (ej. recurrencia de la efusión, pirexia, desarrollo de signos oculares o neurológicos o retorno de la hiperglobulinemia):

- Asegúrese nuevamente de que el gato tiene PIF. Revise el diagnóstico, busque otras patologías, considere repetir tomas de muestra (ej. análisis de fluido en un laboratorio externo, citología o biopsia de linfonodos).
- Si la recaída tiene lugar durante el tratamiento, comience de nuevo aumentando la dosis de remdesivir o GS-441524 (normalmente 3-5 mg/kg más al día) y prolongue el tratamiento al menos durante 12 semanas. El incremento de dosificación usado depende de la dosificación a la que se encuentra el gato en el momento de la recaída y la naturaleza (ej. severidad y/o desarrollo de signos neurológicos) de dicha recaída, pero puede llegar a ser hasta la recomendada para PIF neurológico (20 mg/kg, ver Tabla 1). Es posible que algunos gatos respondan a un tratamiento más corto, pero, idealmente, la duración del tratamiento de las recaídas se continua durante las 12 semanas completas con la finalidad de limitar las recaídas.
- Si no es posible incrementar la dosis de remdesivir o GS-441524 (ej. ya se está usando la dosis neurológica más alta de 20mg/kg), considere el uso de mefloquina como tratamiento adyuvante mientras continua con la misma dosis de remdesivir o GS-441524.

ESTERILIZACIÓN Y TRATAMIENTOS RUTINARIOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE PIF

- Idealmente la esterilización se debe llevar a cabo un mes tras la finalización del tratamiento si el gato ha respondido. No obstante, si el hecho de dejar al gato entero durante la terapia es causa de estrés (por ej., intentos de fuga o malestar cuando las hembras están en celo) se prefiere la esterilización durante la terapia, cuando el gato está evolucionando positivamente.
- No hay ninguna contraindicación para la desparasitación interna y externa de rutina para los gatos en tratamiento con remdesivir o GS-441524.
- No hay información disponible sobre la vacunación de gatos en tratamiento para la PIF. Las vacunas deberían administrarse de forma normal si el gato está respondiendo de forma adecuada durante el tratamiento ya que pueden seguir teniendo un efecto protector. En gatos que acaban de recibir la primovacuna, valore la administración de una tercera dosis tras la finalización del tratamiento (vea las Recomendaciones de vacunación de la WSAVA).
- En caso de requerir algún procedimiento veterinario, la estancia en la clínica debería ser minimizada y debería implementarse un manejo Amable Con Los Gatos para reducir el estrés (www.catfriendlyclinic.com)

TRATAMIENTOS ADYUVANTES

- Si se ha comenzado un tratamiento con prednisolona, debería detenerse en el momento que se está usando remdesivir o GS-441524 a menos que sea requerido para el tratamiento a corto término de una enfermedad inmunomediada específica producida por la PIF (ej. anemia hemolítica).
- Las terapias de soporte como antieméticos, estimulantes del apetito, fluidoterapia y analgésicos pueden usarse junto a remdesivir y GS-441524 en caso necesario.

POSIBLES ACTUALIZACIONES

Estamos aprendiendo constantemente sobre el tratamiento con estos fármacos y las recomendaciones pueden ir cambiando. Otros agentes como los inhibidores de la proteasa (por ej., GC374) y otros análogos de los nucleósidos (ej. molnupiravir) han sido testados también en gatos, pero no se encuentran disponibles comercialmente en la actualidad. Se desconoce el papel que estos y otros agentes inmunomoduladores (ej. poliprenil inmunoestimulante) tendrán en futuros protocolos.

ASESORAMIENTO: Si necesita asesoramiento en el diagnóstico o tratamiento de un caso sospechoso de PIF, por favor envíe un correo electrónico a fipadvice@gmail.com

Actualizado el 10 de Marzo de 2022

Agradecimientos a Richard Malik y Sally Coggins por su consejo y asesoramiento en la producción de este documento.

El Dr Richard Malik DVSc MVETCLINSTUD PhD FASM se graduó por la Universidad de Sydney en 1981 y es especialista en medicina interna de pequeños animales. Tiene un especial interés por las enfermedades infecciosas de perros y gatos y trabaja para el *Centre for Veterinary Education* ayudando a organizar cursos formación profesional continuada.

La Dra Sally Coggins DVSc(Hons I) MANZCVS (Medicina Felina) se graduó con honores por la Universidad de Sydney en 2007. Sally investiga actualmente terapias antivirales novedosas para la peritonitis infecciosa felina y dirige en este momento ensayos abiertos para contratación nacional.