**DEPARTAMENTO DE MEDICINA, CIRUGÍA Y
ANATOMÍA VETERINARIA
FACULTAD DE VETERINARIA
UNIVERSIDAD DE LEÓN**

**PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN
CLÍNICO-LESIONAL DE LOS PRINCIPALES
PROCESOS INFECCIOSOS DE ETIOLOGÍA
VÍRICA QUE AFECTAN A LAS COLONIAS
DE GATOS CALLEJEROS EN MADRID
CAPITAL**

**PREVALENCE AND CLINICO-PATHOLOGICAL
CHARACTERIZATION OF THE MAIN VIRAL INFECTIONS
AFFECTING STREET CAT COLONIES IN MADRID**

Beatriz Unzeta Conde

León, 2015

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN
VETERINARIA POR LA UNIVERSIDAD DE LEÓN**

AGRADECIMIENTOS

Hace casi 7 años comencé con este proyecto de Tesis Doctoral que supuso para mí un gran reto. En este tiempo ha habido momentos buenos y malos, unos más fáciles y otros más complicados en lo personal y en lo laboral y en ocasiones era difícil atisbar el final del camino, pero es ahora cuando todo culmina, cuando echo la vista atrás y sólo puedo sentirme agradecida a la vida y a todos los que me han rodeado en este tiempo. Gracias por hacerme crecer, porque cada vez que me he caído me han ayudado a levantarme, porque cuando el paso era ligero también me han acompañado disfrutando de esos momentos.

Ahora que finaliza y hago un resumen de estos siete últimos años me doy cuenta de lo que he crecido como veterinaria clínica junto con este proyecto. Mi amor y afición por los gatos surgió ya desde que me licencié en Veterinaria y me uní al GEMFE, grupo de especialidad en Medicina Felina de AVEPA, formándome con especial interés en la medicina felina.

Poco después del inicio del Proyecto de Tesis, abrí mi propia clínica veterinaria comenzando así un periodo tremendamente enriquecedor y de mucho trabajo en el que me aproximé al mundo animalista y del cuidado de las colonias de gatos callejeros en la ciudad en la que vivo, Madrid, y que hoy es el motivo por el que presento esta Tesis Doctoral.

Han sido desde entonces 7 años de duro de trabajo y de crecimiento personal en el que debo agradecer a muchas personas que hoy esté presentando este proyecto plasmado por escrito.

Gracias a Valentín, mi Director de Tesis que me ha ayudado en todo este tiempo con sus consejos, su paciencia y su tiempo para atender cada una de mis preguntas, por su apoyo para poder concluir este proyecto en todo este tiempo. Muchas gracias por todo.

A mi marido Alfonso, y a mis hijos de 3 años y de 1 mes, Antonio y Alfonso. Ellos son el motor de mi vida, los que me hacen levantarme cada día y los que dan el verdadero sentido a todo, ellos son los que me hacen querer superarme cada día como persona y como veterinaria y son el mejor y más completo proyecto de mi vida. Especialmente a Alfonso, mi marido, por comprender esta profesión sin horarios y con disponibilidad absoluta, por apoyarme tanto en mi formación como en el desarrollo de cada uno de los proyectos profesionales que he llevado a cabo, por ser el timón de la familia cuando yo

no he podido estar tan presente como me hubiese gustado. Gracias a Antonio y Alfonso, porque cuando un día sean mayores y lean esta tesis, espero que comprendan que la veterinaria es una vocación que se lleva muy dentro, y aunque a veces les “he robado” ese tiempo a las horas de juego con ellos, comprenderán que forma parte de mi vida y se sientan orgullosos de este trabajo.

Gracias a mis padres que me enseñaron la importancia de sentirse orgulloso de uno mismo, del trabajo bien hecho y sobre todo el amor por la medicina en una familia en que mi bisabuelo, mi abuelo, mi padre... han dedicado y dedican su vida a la medicina, al amor al estudio durante toda la vida y al cuidado de los demás, ya fueran personas o animales. Gracias por ayudarme cediéndome las horas de su tiempo y llegar donde yo no he podido durante los últimos tiempos, por animarme cuando lo he necesitado para poder seguir adelante, por ayudarme a comenzar un poco “más arriba” de lo que ellos lo hicieron, y sobre todo gracias por confiar en mí siempre.

Gracias también a las personas que se han ido pero que siguen conmigo, a mis abuelos.

Gracias a las protectoras y las asociaciones con las que he colaborado en estos años, por permitirme estar cerca de todos estos cientos de gatos que han pasado por nuestras manos en la clínica y que con sus signos clínicos y con sus patologías nos han hecho esforzarnos por ser mejores veterinarios, por diagnosticar más con menos, nos han enseñado a desarrollar el “ojo clínico” y sobre todo nos han enseñado a “escucharles” para tratar con el mejor sentido médico y el mayor amor posible.

ABREVIATURAS

ABCD: European Advisory Board on
Cat Diseases

FeLV: Virus de la leucemia felina

FIV: Virus de la inmunodeficiencia
felina

FCoV: Coronavirus felino

PIF: Peritonitis infecciosa felina

CVF: Calicivirus felino

HVF: Herpesvirus felino

IFA: Inmunocromatografía

PCR: Reacción en cadena de la
polimerasa

WB: Western Blot

FORL: Síndrome de Resorción
Odontoclástica Felina

GS: Gingivostomatitis

Ig: Inmunoglobulinas

ADN: Ácido desoxiribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

RT: Transcriptasa inversa

FeLV- FAIDS: Síndrome de
inmunodeficiencia asociado a la
leucemia felina

LSA: Linfosarcoma

MDA: Anticuerpos calostrales maternos

AZT: 3'-azido-2',3'-dideoximitidina

PF: % de gatos protegidos con la vacuna

CPV: Parvovirus canino

VPF: Panleucopenia felina

FR: Frecuencia respiratoria

CR: Frecuencia cardíaca

HES: Solución hemoex

IFN: Interferón

IL: Interleuquina

TNF: Factor de necrosis tumoral

AGP: Glicoproteína ácida

TSA: Ácido salicílico total

CID: Coagulación Intravascular
Diseminada.

ÍNDICE

Contenido

1.-INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	100
1.1.- BIBLIOGRAFÍA.....	17
2.-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	200
2.1.-CALICIVIRUS FELINO.....	211
2.1.1.- EL VIRUS	22
2.1.2- EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA	25
2.1.3- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES	32
2.1.4.- DIAGNÓSTICO	43
2.1.5.- TRATAMIENTO	47
2.1.6.- INMUNIDAD,PREVENCIÓN Y CONTROL	59
2.1.7.- BIBLIOGRAFÍA.....	68
2.2.-HERPESVIRUS FELINO.....	83
2.2.1- EL VIRUS	84
2.2.2- EPIDEMIOLOGÍA.....	86
2.2.3- PATOGENIA	89
2.2.4- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES	92
2.2.5- DIAGNÓSTICO	101
2.2.6.- TRATAMIENTO	106
2.2.7.- INMUNIDAD, PREVENCIÓN Y CONTROL	112
2.2.8.- BIBLIOGRAFÍA.....	118
2.3.-LEUCEMIA FELINA	124
2.3.1.- EL VIRUS	125
2.3.2.- EPIDEMIOLOGÍA.....	137
2.3.3.- PATOGENIA	141
2.3.4.- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES	151
2.3.5.- DIAGNÓSTICO	172
2.3.6.- TRATAMIENTO	180
2.3.7.- INMUNIDAD, PREVENCIÓN Y CONTROL	187
2.3.8.- BIBLIOGRAFÍA.....	192
2.4.-INMUNODEFICIENCIA FELINA	211
2.4.1.- EL VIRUS	212
2.4.2.- EPIDEMIOLOGÍA.....	215
2.4.3.- PATOGENIA	218

2.4.4.- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES	222
2.4.5- DIAGNÓSTICO	230
2.4.6.-TRATAMIENTO	235
2.4.7.-INMUNIDAD Y CONTROL.....	242
2.4.8.- BIBLIOGRAFÍA.....	246
2.5.- PANLEUCOPENIA FELINA.....	264
2.5.1.- EL VIRUS	265
2.5.2.- EPIDEMIOLOGÍA.....	267
2.5.3.- PATOGENIA	270
2.5.4.- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES	273
2.5.5.- DIAGNÓSTICO	278
2.5.6.- TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO	281
2.5.7.- PREVENCIÓN Y CONTROL.....	284
2.5.8.- BIBLIOGRAFÍA.....	288288
2.6.- CORONAVIRUS FELINO/PERITONITIS INFECCIOSA FELINA (PIF)	292292
2.6.1.- EL VIRUS	293
2.6.2.- EPIDEMIOLOGÍA.....	296
2.6.3.- PATOGENIA	299
2.6.4.- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES	302
2.6.5.- DIAGNÓSTICO	308
2.6.6.- TRATAMIENTO	315
2.6.7.- INMUNIDAD, PREVENCIÓN Y CONTROL	318
2.6.8.- BIBLIOGRAFÍA.....	322
3.- MATERIALES Y MÉTODOS	339
3.1.- ANIMALES OBJETO DEL ESTUDIO.....	340
3.2.- ESTUDIOS REALIZADOS	344
3.2.1.- EXPLORACIÓN CLÍNICA.....	344
3.2.2- TOMA DE MUESTRAS	347
3.3.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA FELINA Y LA LEUCEMIA FELINA.....	348
3.4.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL PARVOVIRUS FELINO.....	350
3.5.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL CORONAVIRUS FELINO.....	353
3.6.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR CALICIVIRUS Y HERPESVIRUS FELINO	354
3.7.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	356
4.- RESULTADOS	357

4.1-DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA.....	358
4.1.b.- Determinación de la prevalencia aparente.....	358
4.1.b.- Determinación de la prevalencia real	359
4.2.- DISTRIBUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES SEGÚN LA COLONIA DE ORIGEN DE LOS ANIMALES.....	361
4.2.1.- Número total de animales infectados.....	361
4.2.2.- Prevalencia de las diferentes infecciones	362
4.3.- DISTRIBUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES SEGÚN LA EDAD DE LOS ANIMALES.....	364
4.3.1.- Número total de animales infectados.....	364
4.3.2.- Prevalencia de las diferentes infecciones	364
4.4.- DISTRIBUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES SEGÚN EL SEXO DE LOS ANIMALES.....	366
4.4.1.- Número total de animales infectados.....	366
4.4.2.- Prevalencia de las diferentes infecciones	367
4.5.- DETECCIÓN DE INFECCIONES CONCOMITANTES	368
4.6.- VALORACIÓN DE LA PRESENCIA DE FIEBRE EN RELACIÓN CON LA INFECCIÓN	369
4.6.1.- Número total de animales con fiebre	369
4.6.2.- Presencia de fiebre según el tipo de infección	370
4.7.- VALORACIÓN DE SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES	372
4.7.1.- Descripción de los signos clínicos y lesiones encontradas.....	372
4.7.2.- Prevalencia de signos clínicos y lesiones	381
4.7.3.- Signos clínicos y lesiones asociados a la infección por el FeLV	383
4.7.4.- Signos clínicos y lesiones asociados a la infección por el FIV	384
4.7.5.- Signos clínicos asociados a la infección por el parvovirus felino	385
4.7.6.- Signos clínicos asociados a la infección por el coronavirus felino	386
4.7.7.- Signos clínicos/lesiones asociados a las infecciones por herpesvirus y calicivirus	386
4.7.8.- Signos clínicos y lesiones en animales sin infección confirmada.....	387
4.7.9.- Relación entre la presencia de diarrea y tipo de infección.....	388
4.7.10.- Relación entre la presencia de dermatofitosis y tipo de infección.....	389
5.-DISCUSIÓN	391
5.1.-BIBLIOGRAFÍA.....	408
6.-CONCLUSIONES	413
7.- RESUMEN	416
8.- SUMMARY	420

1.-INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.- INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Se calcula que el 75 % ^{1,2,3,4} de los gatos domésticos de todo el mundo viven en la calle donde las enfermedades infecciosas proliferan ampliamente ya que se trata de animales que no son controlados sanitariamente^{5,6}, no están desparasitados ni vacunados, pero también porque en muchas ocasiones su alimentación es deficitaria, lo que afecta a su sistema inmunitario, y además se ven sometidos a las inclemencias del tiempo.

Además los felinos tienden a asociarse^{1,3,4} en grupos donde la escasez del territorio no permite que puedan acceder a una gran cantidad de recursos para su alimentación, y además se contribuye a mantener una gran cantidad de microorganismos que se transmiten entre sí⁵. Las conductas^{1,5} de acicalado mutuo, el juego, el compartir comederos y bebederos a los que tienen acceso en determinados lugares de las diferentes colonias son factores predisponentes para que se facilite el contagio de estos procesos infecciosos.

En las sociedades desarrolladas, la preocupación por el bienestar animal es un hecho que está cada vez más presente, especialmente enfocada hacia los animales de compañía. En Madrid, como en otras ciudades, existen colonias de gatos callejeros en diferentes localizaciones, siendo cada vez mayor la sensibilidad social y sanitaria, para evitar la superpoblación y transmisión de enfermedades. En este sentido, se han ido creando asociaciones protectoras de los animales, o grupos de personas concienciadas en este sentido, que han aumentado su actividad, preocupándose por proporcionar alimentación a los animales callejeros y al mismo tiempo ejerciendo labores de vigilancia. Apoyando esta labor muy especialmente, colabora el GEMFE (Grupo de Especialistas en Medicina Felina) al cual pertenece la autora de este trabajo, escribiendo un manifiesto acerca del Posicionamiento particular de GEMFE en el mantenimiento y control de las colonias urbanas:

([http://avepa.org/pdf/GRUPOSTRABAJO/POSICIONAMIENTO Colonias Felinas.pdf](http://avepa.org/pdf/GRUPOSTRABAJO/POSICIONAMIENTO_Colonias_Felinas.pdf)).

En los últimos años está tomando cada vez una mayor relevancia el control de colonias felinas callejeras en las ciudades, manteniendo el estado sanitario y el bienestar de las mismas gracias al trabajo de las asociaciones protectoras y grupos animalistas que emplean su tiempo y recursos en realizar esterilizaciones felinas para el control

poblacional además de recoger los gatos enfermos para el control del estado sanitario de las colonias y el tratamiento de estos animales. Esta situación permite el acceso relativamente fácil a animales de estas características, para su control sanitario. Todo ello ha permitido que el control de las colonias de gatos que viven en las ciudades, especialmente el sanitario, sea cada vez mayor.

En estas colonias, una de las acciones más importantes llevadas a cabo son los programas CES de recogida, castración y devolución al entorno, lo que disminuye la incidencia de las conductas^{3,5,7} de reproducción y de agresión por territorialidad o dominancia de tipo sexual entre machos. De esta manera se pueden evitar algunos de los principales motivos del contagio de enfermedades infecciosas. Por ello, como medida inicial, es importante conocer cuáles son los procesos más frecuentes presentes en las colonias de gatos. Este es un hecho cada vez más relevante, ya que cuál sea la enfermedad cuya infección se confirme en el gato determinará su futuro, ya que será información clave para decidir si el animal vive o se eutanasia, o si se da en adopción, es imprescindible hacerlo a un hogar en el que el paciente viva sin otros gatos.

En las últimas décadas, la medicina felina ha sufrido un importante auge, tanto porque cada vez se han realizado más estudios y se ha profundizado en el conocimiento de muchas enfermedades, como porque entre los dueños o cuidadores de gatos ha aumentado de forma importante su formación y su nivel de conciencia respecto a la necesidad de atención veterinaria. Todo ello ha contribuido a que haya aumentado el número de consultas en la clínica veterinaria y a que existan profesionales que se han ido especializando en medicina felina, mejorando así la atención a los pacientes.

Además, la tenencia de animales de raza pura^{5,8} no está tan extendida, por lo que es frecuente que los gatos que se atienden en la clínica diaria, ya sean de asociaciones protectoras que realizan labores de control de las colonias callejeras o bien de los gatos que adoptan personas particulares, sean de raza Común Europeo y en la mayoría de las ocasiones se trata de animales sacados de la calle por lo que han tenido contacto con ambientes altamente infecciosos, lo que les puede convertir en la mayoría de las ocasiones en portadores crónicos^{7,9}. En este sentido, se ha estimado que en la clínica diaria, el 50 %

de las patologías que se atienden tienen su origen en un proceso infeccioso^{5,12}. En estos casos, el establecimiento de medidas preventivas es la mejor opción.

Por todo ello, las clínicas veterinarias que atienden gatos, especialmente si son de origen callejero, constituyen un eje fundamental para poder llevar a cabo importantes labores de vigilancia sobre la sanidad felina en una ciudad o en una zona concreta, y al mismo tiempo se constituyen en una muy importante fuente de información epidemiológica para conocer la situación de las principales enfermedades infecciosas. Esto, sería el primer paso necesario para poder desarrollar en el futuro labores de prevención (http://avepa.org/pdf/GRUPOSTRABAJO/POSICIONAMIENTO_Colonias_Felinas.pdf).

Desde que en 1964 William Jarret¹ y sus colaboradores descubrieron el virus de la leucemia felina y con posterioridad se fueron descubriendo el resto de los virus implicados en el desarrollo de las principales patologías de carácter infeccioso en los gatos, éstas han ido cobrando cada vez más importancia^{1,2,3}, de forma que en este momento las enfermedades infecciosas de carácter vírico son las más graves en medicina felina, tanto por su gran difusión y facilidad de transmisión, como por las consecuencias que pueden tener para la salud del animal, en ocasiones llegando a provocar su muerte. Dentro de ellas, las más importantes a nivel mundial son las infecciones por retrovirus (leucemia e inmunodeficiencia felina), panleucopenia felina, y las infecciones por coronavirus, herpesvirus y calicivirus.

Los virus de la leucemia e inmunodeficiencias felina^{1,2} están ampliamente extendidos por todo el mundo afectando a los gatos sin predisposición por raza, sexo o edad, aunque su prevalencia en los últimos años ha disminuido de manera importante gracias a la labor de educación por parte del veterinario clínico de los propietarios que tienen gatos, con respecto a las pautas vacunales^{5,8} y de control de la natalidad mediante la esterilización rutinaria y a las medidas de control higiénico sanitario de las colonias de gatos callejeros.

Para su diagnóstico, en los últimos años se han desarrollado procedimientos rápidos y sobre todo de coste asumible por las clínicas y propietarios de animales, que se basan en el empleo de test ELISA para la detección de antígeno p27 y anticuerpo gp40^{1,2} para

leucemia e Inmunodeficiencia respectivamente. Son métodos que ofrecen buenos valores de especificidad y sensibilidad y si bien hay técnicas que confirman el diagnóstico, no son empleadas de forma habitual.

Las infecciones por parvovirus (panleucopenia felina) y coronavirus son también de gran relevancia y difusión entre los felinos a nivel mundial. Provocan enfermedades predominantemente intestinales, eliminándose el virus por heces, y pueden suponer la muerte de los animales infectados. Para su diagnóstico, existen técnicas de identificación de los virus, pero las más usadas son test de detección de tipo ELISA, desarrolladas en los últimos años, que se basan en la detección de anticuerpos en muestras de heces^{13,14,15,16}. Son técnicas rápidas, que ofrecen buenos valores de sensibilidad y especificidad, y que son muy empleados en la clínica diaria debido a su coste e inmediatez en el resultado.

Las infecciones por herpesvirus y calicivirus son quizás de las más extendidas en los gatos. Su acción patógena se centra en la cavidad oral y vías respiratorias altas, donde produce procesos inflamatorios, con úlceras, necrosis, etc que si inicialmente no son cuadros graves que comprometan la vida del animal, predisponen a infecciones secundarias que pueden llevar a la muerte de los animales, o si no, su carácter insidioso puede comprometer seriamente la calidad de vida de los gatos. A diferencia de las infecciones anteriormente mencionadas, no existe un procedimiento laboratorial fiable, rápido y económico para el diagnóstico de estas infecciones^{20,21}, en parte motivado por la gran capacidad de mutación que tienen estos virus^{5,21}. A ello se le une que, como ya se ha indicado, son enfermedades con una alta morbilidad pero que no suponen en la mayoría de los casos la mortalidad de estos gatos, por lo que su diagnóstico no es una prioridad para el clínico en los gatos de colonias callejeras. Además, el tratamiento que se aplica es sintomático y no varía aún se tenga o no un diagnóstico preciso. Por ello, el diagnóstico de ambas patologías sea básicamente presuntivo atendiendo a los signos clínicos compatibles con el proceso.

En general, existe información abundante sobre las características epidemiológicas o clínicas de estas enfermedades, principalmente a través de estudios realizados en países europeos y sobre todo en Estados Unidos. En España, no existen muchos trabajos que

hayan estudiado cuál es la situación o las formas de presentación de las principales infecciones víricas en gatos, aunque existen multitud de evidencias sobre su diagnóstico en la clínica diaria. Por ello, tampoco hay excesiva información sobre cuál es su situación en las colonias de gatos callejeros ni cuáles son las características de presentación en estas poblaciones concretas. El intentar dilucidar cuál es la situación actual de las principales infecciones víricas en gatos callejeros y cuáles son sus patrones clínicos de presentación, ha sido el principal motivo que ha llevado a realizar este trabajo.

El único estudio disponible²² valoró la seroprevalencia de FeLV y FIV en colonias de gatos callejeros en Madrid, pero no hay estudios en nuestra ciudad con respecto al resto de las principales enfermedades víricas que afectan a los gatos y que tienen una incidencia igual o mayor que la leucemia y la inmunodeficiencia felinas con las que se encuentran estrechamente relacionadas.

La hipótesis general que sustenta este trabajo se basa en que en las colonias de gatos callejeros de Madrid habría una difusión importante de enfermedades infecciosas de carácter vírico, de fácil transmisión, y que podrían tener unas características particulares en cuanto a su presentación clínica. Ante la falta de información en este aspecto, como objetivo general de este trabajo se ha pretendido establecer la prevalencia de las principales enfermedades infecciosas víricas que afectan a los gatos de diferentes colonias de gatos callejeros que hay en Madrid capital y conocer su forma de presentación clínica.

Como objetivos específicos, estarían:

- ✓ Conocer la seroprevalencia de las infecciones por los virus de la leucemia y la inmunodeficiencia felinas, así como panleucopenia y coronavirus felinos en gatos callejeros de la Comunidad de Madrid, empleando técnicas de diagnóstico rápido.
- ✓ Evaluar la posible existencia de infecciones concomitantes de dichas enfermedades infecciosas en los gatos evaluados.
- ✓ Establecer una relación de los signos clínicos asociadas a cada una de las enfermedades infecciosas descritas.

- ✓ Conocer las variaciones en la prevalencia y presentación de las distintas infecciones según la población de origen, sexo o edad de los animales.
- ✓ Evaluar la eficacia de las pruebas de diagnóstico rápido para la detección de estas infecciones y su uso en estudios epidemiológicos.

Finalmente, aunque no es un objetivo de carácter científico de esta Tesis Doctoral, si que su realización ha permitido a la estudiante de Doctorado introducirse en el ámbito de la investigación científica y llevar a cabo un trabajo de estas características. No es habitual que un profesional clínico veterinario, que dedica la mayor parte de las horas de su trabajo al desarrollo de la actividad clínica con sus pacientes, dedique su tiempo a realizar un trabajo de investigación. En este caso, se trata de un trabajo de carácter aplicado que ha surgido de la actividad clínica diaria, y es el reflejo de que a partir de dicha actividad, pueden plantearse hipótesis científicas y desarrollarse una metodología apropiada para su comprobación. Todo ello ha supuesto un esfuerzo añadido a la estudiante, pero en cualquier caso ha permitido conseguir otro objetivo, tan importante como los de carácter científico del trabajo, como ha sido el de llevar a cabo la formación en tareas de investigación, en unas condiciones no tan favorables como las que se dan en los centros de investigación o universidades.

1.1.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Horzinek, M., Addie, D., Belak, S., ABCD guidelines on feline leukemia virus, 2007.
2. Radford, A., Forcada, Y., Martinez de Merlo, E., Actualización clínica de leucemia felina en gatos, ED Merial 2009.
3. Gomez- Lucía Duato, E., Arjona, Sanz, A., Barneto Carmona, A., Retrovirosis felinas, Canis et Felis 2006.
4. Greene, C.E., Enfermedades infecciosas del perro y el gato 2008.
5. Palmero, M., Carballés, V, Enfermedades infecciosas felinas, 2010.
6. Beatty JA, Tasker S, Jarrett O, Lam A, Gibson S, Noe-Nordberg A, Phillips A, Fawcett A, Barrs VR. Markers of feline leukaemia virus infection or exposure in cats from a region of low seroprevalence. *J Feline Med Surg.* Dec;13(12):927-33, 2011.
7. Chhetri BK, Berke O, Pearl DL, Bienzle D. Comparison of risk factors for seropositivity to feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats: a case-case study. *Vet Res.* Feb 10;11:30, 2015.
8. Pennisi MG, Hartmann K, Addie DD, Lutz H, Gruffydd-Jones T, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Horzinek MC, Hosie MJ, Lloret A, Marsilio F, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Möstl K; European Advisory Board on Cat Diseases. Blood transfusion in cats: ABCD guidelines for minimising risks of infectious iatrogenic complications. *J Feline Med Surg.* Jul;17(7):588-93, 2015.
9. Little S. A review of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus seroprevalence in cats in Canada. *Vet Immunol Immunopathol.* Oct 15;143(3-4):243-5. 2011.

10. Polak KC, Levy JK, Crawford PC, Leutenegger CM, Moriello KA. Infectious diseases in large-scale cat hoarding investigations. *Vet J.* Aug;201(2):189-95,2014.
11. Willett BJ, Hosie MJ. Feline leukaemia virus: half a century since its discovery. *Vet J.* Jan;195(1):16-23. 2013.
12. Hartmann, K. Canine and feline parvovirus infection. Current treatment options, Proceedings north American Veterinary Conference 2007.
13. Pollock, RVH., Postorino, N.C., Feline panleukopenia and other enteric viral diseases. _The cat diseases and clinical management. 2 ed.1994.
14. Hall, G. CPV-2b studies in cats. North American Veterinary Conference, proceedings 1999.
15. Truyen, U., Feline panleukopenia, something old, something new. SEVC 2007.
16. Truyen U., Parrish C.R., Canine and feline host ranges of canine parvovirus and feline panleukopenia virus. Distinct host cell tropisms of each virus in vitro and in vivo. *J virol* Sep;66(9):5399-408. 1992.
17. Green C.E. Addie, D.D. Feline parvovirus infection, infectious diseases of dog and cat, 3 ed.2007
18. Gaschen, F, Small intestinal diarrhea, causes and treatment. WSABA 2006.
19. Wardley, R. C., Gaskell R.M. and Povey R.C. Feline respiratory viruses, their prevalency in healthy cats. *Journal of Small Animal practice*, 1974.15:p579-586.
20. Coutts, A. J et al., Isolation of feline respiratory viruses from clinically healthy cats at UK cat Shows. *Vet Record* Dec 3;135(23):555-6. 1994.

21. Manual Clínico de Calicivirus Felino. Ed Merial 1999.
22. Arjona A, Escolar E, Soto I, Barquero N, Martin D, Gomez-Lucia E. Seroepidemiological survey of infection by feline leukemia virus and immunodeficiency virus in Madrid and correlation with some clinical aspects. J Clin Microbiol. Sep;38(9):3448-9. 2000.

2.-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1.-CALICIVIRUS FELINO

2.1.1.-CALICIVIRUS FELINO.

EL VIRUS

2.1.1.- EL VIRUS

El calicivirus felino (CVF) pertenece a los Caliciviridae,¹ una familia de virus que incluye cuatro géneros representativos (vesivirus, norovirus, sapovirus y lagovirus) y números patógenos importantes del hombre y de los animales.

El calicivirus es un vesivirus² denominado así a causa de que los virus de este grupo tienden a causar úlceras como lesión primaria. Actualmente se han identificado muchos otros calicivirus mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa PCR incluyendo virus en cerdos, ganado bovino, ratones y carnívoros.

El calicivirus posee un pequeño genoma de ARN monocatenario positivo de aproximadamente 7,7 kb que se encuentra poliadenilado en el extremo 3' y conectado con una proteína codificada por el virus en el extremo 5'. El genoma funciona esencialmente como una molécula de ARN mensajero codificando tres marcos de lectura abierta (ORF)^{1,2}.

La proteína de la cápside ha sido dividida en 6 regiones² desde la A hasta la F basándose principalmente en la conservación de la secuencia. Las regiones B, D y F están relativamente conservadas entre las cepas de CVF mientras que las regiones C y E son variables.

El calicivirus tiene una capacidad de transformación^{1,3} de su genoma de aproximadamente entre un 2 % y un 4% cada año lo que le permite tener una alta capacidad de adaptación y poder colonizar nuevos entornos. Esto hace que cada vez sea más difícil elegir las cepas representativas para ser incluidas en las vacunas² además de que hay una gran cantidad de gatos infectados de manera persistente y toda su capacidad de transformación deriva en la posibilidad de aparición de cepas híper virulentas³.

La capacidad de adaptación del CVF queda patente a nivel genético y antigénico aunque parece existir suficientemente solapamiento entre los aislamientos identificados como para afirmar que los virus pertenecen a un serotipo individual diverso^{5,6}.

La definición de cepa es tal vez arbitraria pero ha sido definida por algunos como una variante del CVF que presentan diferencias superiores al 20% en las secuencias de nucleótidos en la región E de la cápside ²⁻⁴.

El calicivirus presenta una gran cantidad de cepas diferentes ^{1,2} pero existe el suficiente solapamiento antigénico entre las cepas aisladas para que pertenezcan a un único serotipo. De esta manera, recientemente se han aislado cepas de calicivirus hipervirulentas que producen una mortalidad muy alta los gatos infectados ^{96,97,98,99,100}. En cuanto al genotipo, que se define como el conjunto de genes de un organismo, aunque la mayoría de las cepas de calicivirus muestran el mismo, se ha descrito un segundo genotipo en algunas cepas aisladas en Japón ^{1,2}.

2.1.2-CALICIVIRUS FELINO. **EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA**

2.1.2-EPIDEMOLOGÍA Y PATOGENIA

La infección por el CVF está muy extendida entre la población felina ^{7,8} de forma que normalmente su prevalencia es generalmente proporcional al número de gatos que viven en el mismo lugar por lo que es mayor cuanto más numeroso es el grupo de gatos que se aloja juntos (10 % ⁹ vs 25-40% incluso un 90 % ¹⁰⁻¹² según las particularidades de la colonia

El CVF es más resistente ^{22,55,56} que el herpesvirus en el ambiente por lo que puede resultar infeccioso hasta 1 mes en ambientes secos y a una temperatura media de 15 a 20 °C o incluso más a temperaturas más bajas.

Esta enfermedad se puede presentar en forma de una infección aguda ²² o bien ser los animales portadores asintomáticos, en los que tras la curación clínica de la enfermedad el virus permanece, habiendo un pequeño porcentaje de gatos que puede quedar como animales persistentemente infectados ¹⁸. Sin embargo, para otros autores se trataría más bien de que estos gatos pueden sufrir reinfecciones de otros individuos más que una infección verdaderamente persistente^{1,2,5,22}.

La existencia previa de una inmunidad^{1,2}, adquirida naturalmente y derivada de los anticuerpos de la madre o inducida artificialmente como consecuencia de un protocolo vacunal, puede reducir los signos clínicos ante una exposición posterior al virus sin embargo la citada inmunidad previa no evita la infección y estos animales pueden convertirse en portadores tras una infección subclínica con virus de campo. Estos portadores asintomáticos^{11,12,33} desempeñan un papel fundamental en la transmisión de la enfermedad a nivel epidemiológico y no existen pruebas de que la vacunación pueda evitar la condición de portador.

Aproximadamente la mitad de los gatos portadores crónicos terminan de eliminar el virus entre dos y tres meses tras la infección aguda³⁶ y la proporción de gatos que excretan virus tras este tiempo va disminuyendo progresivamente siendo finalmente un porcentaje mínimo de gatos que continúan emitiendo partículas virales a largo plazo³⁵. La concentración de virus emitida y la duración del periodo de emisión del virus dependen

de múltiples factores incluyendo la presencia de enfermedades concurrentes que afectan al sistema inmune como el virus de la inmunodeficiencia felina^{1,2,35} siendo estos gatos excretadores de partículas virales en mayor concentración y durante más tiempo que cualquier otro gato no infectado previamente con este virus.

Al igual que en los portadores, el virus también puede persistir³⁴ en el entorno entre varios días o semanas, en superficies secas y a una temperatura ambiental normal, o durante incluso más tiempo en condiciones más húmedas y frías^{19,20}. Esta característica cobra una especial importancia a la hora de valorar la transmisión del virus ya que no en todos los casos se produciría por el contacto directo entre los gatos, sino que puede ser indirecta, especialmente en los albergues, donde las secreciones pueden contaminar las jaulas, la comida, los útiles de limpieza o incluso la ropa del personal. En los distintos estudios realizados se ha aceptado que no existen reservorios huéspedes alternativos para el CVF y no parece que exista una transmisión uterina atravesando la barrera fetoplacentaria^{1,2,10}.

Teniendo esto en cuenta, la infección por el CVF puede contraerse de tres maneras diferentes (Fig2.1.2.1):

- Contacto directo³⁴ con un gato que parece la enfermedad clínica, lo que ocurre con mayor frecuencia en albergues, criaderos y hogares multigato. El virus se propaga principalmente^{1,2} por las secreciones orales, nasales, y lagrimales, e incluso heces y orina⁷⁹.
- Contacto con un gato portador crónico^{34,35,36} ya que a diferencia del herpesvirus felino los portadores crónicos del CVF excretan virus de manera casi continua durante toda la vida del gato y por lo tanto son una fuente de infección constante. En estos gatos el virus se aloja principalmente en la nasofaringe^{1,2}.
- Contacto indirecto, con partículas víricas^{1,34} que existen en el ambiente (saliva, secreciones oculares, etc) o que bien se vehiculizarían a través de fómites como por ejemplo las heces de pulga, como se ha demostrado recientemente¹⁰⁶.

Las dos últimas formas de contagio son frecuentes en clínicas veterinarias en las que pueden existir pacientes hospitalizados por otras causas y que no presentan signos clínicos como traqueítis pero que pueden emitir virus a través de la saliva, secreciones nasales y oculares e incluso en orina, heces y sangre de gatos infectados^{10,11,12}. Las partículas virales aerosolizadas a través de los estornudos de los gatos pueden suponer una fuente de infección para otros gatos a distancias incluso superiores a un metro aunque en general este modo de transmisión se considera menos importante ya que los gatos no tienen un volumen tidal suficiente para crear un aerosol que transmita partículas víricas de manera efectiva^{1,2}.

El CVF presenta una alta resistencia^{35,36} en el ambiente pudiendo permanecer viable hasta más de una semana. Los mejores desinfectantes^{1,2,36} son el hipoclorito sódico, el propanolol y el etanol al 70 % para la desinfección de las manos. La clorhexidina³⁵ y los compuestos del amonio cuaternario³⁵ no inactivan el CVF de manera efectiva.

Figura 2.1.2.1: Epidemiología y patogenia del calicivirus felino. Algoritmo tomado de “Manual de enfermedades infecciosas, Calicivirus felino”, Ed. Merial 1999.

Tras la infección, existe un periodo de incubación de 2 a 10 días y el tipo de signos clínicos que predominan dependerá de la cepa del virus que cause la infección junto con el factor más influyente, que es la respuesta inmunitaria del propio gato^{1,2,5}. El virus invade los tejidos de la orofaringe y a los 3-4 días postinfección se produce una viremia transitoria al resto del organismo incluyendo el cerebelo, riñón, nódulos linfáticos, articulaciones, y pulmones, volviendo en la mayoría de los casos a orofaringe y ojos donde de forma que es eliminado en mayores cantidades en saliva, secreciones nasales y oculares^{1,5}.

Los animales infectados van a desarrollar una respuesta inmunitaria tras la infección natural por el CVF que se basa fundamentalmente en la respuesta mediada por anticuerpos neutralizantes²⁹ contra el virus que pueden medirse mediante técnicas serológicas y presentan una muy buena correlación con el grado de inmunidad o protección frente a la enfermedad. Los anticuerpos neutralizantes^{29,30} aparecen aproximadamente tras los primeros siete días después de la infección y en general los títulos son más altos que los producidos para la infección por el herpes virus Felino tipo I, y la inmunidad es más duradera^{1,2,27}.

La variabilidad antigénica del calicivirus es muy alta y estas distintas variantes pueden estar asociadas a una distinta virulencia^{27,28}. La protección frente a reinfecciones con diferentes variantes del CVF es variable ya que en algunos casos la infección previa con una cepa reduce significativamente los signos clínicos agudos tras la exposición a una cepa homóloga². En general se considera que los niveles de protección homóloga dependerán de la cepa^{1,2} del virus que se encuentre involucrada.

La inmunidad celular en la infección por CVF tiene una gran importancia^{80,85} ya que se ha demostrado que los gatos también pueden estar protegidos en ausencia de niveles detectables de anticuerpos neutralizantes sugiriendo que este tipo de inmunidad es fundamental en estos casos.

❖ Inmunidad maternal pasiva

La inmunidad maternal se adquiere mediante el calostro los primeros días de vida⁹⁰ a través del cual se adquieren los anticuerpos fundamentales para la protección de los gatitos durante las primeras semanas especialmente si viven en ambientes con una gran carga viral⁷⁸.

Estos anticuerpos tienen una vida media de 15 días y persisten entre 10 y 14 semanas^{1,3}. A partir de la octava semana de vida los anticuerpos maternos comienzan a disminuir progresivamente^{108,109} y en las siguientes semanas pueden llegar alcanzar niveles inferiores a los que confieren protección frente la infección. Es durante este periodo de tiempo que va desde las 8 a las 12^{1,2} semanas cuando deben aplicarse las primeras^{80,81}

dosis de vacunas ya que se supone que de esta manera se evita la interferencia entre ambos tipos de inmunidad.

2.1.3-CALICIVIRUS FELINO.

SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

2.1.3.- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

La infección por calicivirus en los gatos es una de las causas más comunes de enfermedad que implica a las vías respiratorias altas^{56,57} en el gato siendo responsable de un 20 a 53% de los casos que se ven en la clínica diaria.

Los signos clínicos asociados a la infección por el CVF son distintos según se trate de una infección aguda o crónica¹. Además el estrés puede ser un factor muy importante para los gatos por lo que los signos clínicos suelen ser más severos y la mortalidad a consecuencia de la infección es más alta en estos grupos.

La acción patógena del CVF reside en su acción necrótica sobre los epitelios lo que conlleva la aparición de vesículas y úlceras localizadas en la cavidad oral, especialmente en la lengua y el paladar (Fig 2.1.3.1-4) que tardan 2-3 semanas en resolverse²² así como una inflamación exudativa en la mucosa nasal y ocular^{1,5} (Fig 2.1.3.1-4).

Figura 2.1.3.1-4: úlceras orales y faucitis provocadas por calicivirus (Foto: B. Unzeta).

Además, en algunos animales también se asocia a una traqueítis^{2,5,58,85}, aunque normalmente en estos casos se trata de infecciones concomitantes con otros agentes como

Herpesvirus, *Chlamidiophila felis*¹⁰⁴ y *Bordetella bronchiseptica*¹⁰⁵. En los casos de coinfecciones los signos clínicos suelen ser más graves, del mismo modo que en aquellos gatos que son portadores del virus de la inmunodeficiencia felina, las infecciones por CVF son más virulentas².

Figura 2.1.3.5: rinosinusitis y conjuntivitis graves, con gran cantidad de secreción sero-purulenta (Foto: B. Unzeta)

Por otra parte, cada cepa del virus tiene un tropismo⁶¹ y una virulencia diferentes de modo que algunas cepas tienen predilección por la cavidad oral, otras por el pulmón, las articulaciones, las vísceras o incluso vejiga y tracto gastro intestinal. El CVF puede provocar de manera menos habitual neumonía^{4,5,61} secundaria a una alveolitis focal inicial que progresa hacia áreas de neumonía exudativa aguda y finalmente a una neumonía proliferativa de tipo intersticial así como cojeras⁹³ secundarias a sinovitis aguda con un engrosamiento de la membrana y un aumento del líquido sinovial posiblemente secundaria el depósito de inmunocomplejos⁵⁸.

Los gatos que se recuperan de la infección por calicivirus pueden desarrollar una infección crónica^{2,5} de modo que un gato se convierte en portador del virus y durante este periodo de tiempo el virus se aloja a nivel de la orofaringe de manera que el gato emite

partículas virales de manera constante siendo en la mayor parte de las ocasiones clínicamente asintomático.

También hay que mencionar que, recientemente, se han diagnosticado brotes de infección sistémica^{95,96,97,98,99,100} por CVF con una mortalidad muy alta, ya que el virus ha demostrado una alta capacidad infecciosa y una grandísima virulencia a nivel de los signos clínicos como se verá más adelante en el apartado de “Calicivirus sistémico hipervirulento” tanto en animales vacunados como no vacunados.

A continuación se exponen de forma detallada cuáles son los signos clínicos tanto de la forma aguda como de la crónica (Figura 2.1.3.8):

Infección aguda:

1. **Úlceras orales**^{64,72} son el signo más característico de la infección por CVF (Fig. 2.1.3.6) y un hallazgo muy importante que explica en gran parte la anorexia que sufren estos pacientes ya que les ocasiona un dolor intenso y esto les incapacita para poder ingerir ningún tipo de alimento ya sea sólido o húmedo. El examen^{47,88,91} de la cavidad oral es fundamental en estos pacientes ya que la presencia de úlceras es un hallazgo patognomónico desde el punto de vista diagnóstico y de manejo clínico.

Figura 2.1.3.6: úlceras en la lengua (Foto: B. Unzeta).

Estas úlceras tienen un periodo de curación de entre 2 y 3 semanas durante las cuales el gato puede manifestar anorexia, falta de conducta de acicalado y mal estado del pelaje, dolor orofacial y debilidad, llegando a afectar en algunos casos incluso al plano nasal^{2,3,88}.

2. **Neumonía:** (Figura 2.1.3.7) ^{1,5,61} es poco frecuente que el calicivirus produzca neumonía pero existen algunas cepas con tropismo pulmonar por lo que es importante considerar que estos pacientes pueden presentar de manera habitual infecciones oportunistas^{56,62} como las provocadas por *Bordetella bronchyséptica* o *Escherichia coli* que pueden llegar a causar bronconeumonías severas^{46,68}. Además de esto suele ser frecuente que estos gatos presenten infecciones concomitantes lo cual actúa en detrimento de una respuesta inmunitaria⁶⁷ apropiada y puede conllevar a la propagación del virus de manera sistémica con la aparición de otros signos clínicos.

Figura 2.1.3.7: Derrame pleural secundario a una neumonía causada por CVF
(Foto: B. Unzeta)

La aparición de procesos respiratorios asociados a vías respiratorias^{61,62} bajas es más típico de cachorros que de adultos y en estos casos hay que valorar de manera individualizada la necesidad de la administración de antibioterapia⁵⁶ ya que si se realiza de modo habitual ante cualquier caso clínico de calicivirus o ante cada recaída, podemos llegar a causar resistencias bacterianas importantes.

3. **Cojeras y/o artritis:**^{1,2} aunque no son signos típicos de la infección por calicivirus existen muchos casos en los que se ha identificado como causa primaria de poliartritis en gatos por lo que debe de ser considerado como parte de la lista de diagnósticos diferenciales en este tipo de pacientes independientemente de que coexista^{5,63} o no con otros signos clínicos, por lo que la ausencia de úlceras orales no descartan un proceso de calicivirosis tanto agudo como crónico.
4. **Fiebre:** contribuye¹ al malestar general, a la anorexia y a la postración. Este tipo de pacientes presentan fiebre consecuencia de la infección vírica o por la infección con otros agentes bacterianos^{2,8,9}.

5. **Alteraciones laboratoriales:** son muy inespecíficas pudiendo detectarse neutrofilia con linfopenia e hiperglobulinemia^{1,2,88,91}.

Figura 2.1.3.8: Cuadro-resumen de los signos clínicos asociados a la infección por el CVF.

Infección crónica:

1. **Artritis:** se considera que existe a menudo una causa inmunomediada⁶³ y aunque hasta el momento se desconoce el mecanismo fisiopatológico por el cual sucede, se cree que es debido al depósito de inmunocomplejos^{8,9,63} en la cápsula sinovial. En algunos de estos pacientes la cojera es el único signo clínico y puede presentarse de manera intermitente e incluso alternante afectando a una o varias articulaciones⁶³ pero en estos casos la artritis no está asociada a signos clínicos de infección aguda como anorexia, postración, fiebre y efusión sinovial.

Se han descrito en la literatura algunos casos de gatos en los que tras una reciente vacunación^{2,63} frente a calicivirus con vacunas vivas modificadas han podido sufrir un episodio de artritis/poliartritis.

Gingivoestomatitis crónica (GS) (Fig 2.1.3.9-11): la gingivitis^{40,41,42} y la estomatitis linfoplasmocitaria han sido descritas en múltiples ocasiones, de manera que más del 80% de los gatos que sufren esta patología están infectados por calicivirus. . La prevalencia según un estudio llevado a cabo en 2007 ² en el Reino Unido, es del 0.7 % en pacientes felinos atendidos en la consulta ordinaria. La GS se manifiesta con mayor frecuencia ^{40,41} en los gatos adultos considerando de media los 7 años de edad y aunque el número de gatos afectados era relativamente pequeño, un estudio reciente demostró posibles picos de incidencia entre el 1 y 5 años de edad y entre los 10 y 13 años de edad^{40,48,49}.

La GS consiste en la inflamación generalizada del tejido gingival^{1,2,40} en un grado variable que ocasiona disfagia, vómitos, incapacidad para masticar la comida y preferencia por la comida húmeda, anorexia, pérdida de peso, tialismo, mala condición corporal y pelaje descuidado debido al cese de la conducta del acicalado y signos de dolor, además de cambios sutiles de comportamiento como una menor actividad, frotarse la zona de la boca, rechazo a ser medicados y acariciados.. Las encías de estos pacientes están tremendamente inflamadas^{64,65} y en muchas ocasiones también la lengua y la zona de la orofaringe favoreciendo el desarrollo de infecciones oportunistas que agravan los signos clínicos como las producidas por bacterias de tipo anaerobio en la cavidad oral. Además de esto, infecciones por el virus de la leucemia o la inmunodeficiencia felinas^{47,63} pueden perpetuar y/o agravar los signos clínicos de la estomatitis.

Para poder realizar una exploración adecuada es necesario que sea bajo anestesia general^{2,42} debido al intenso dolor que padecen estos pacientes lo que hace tremendamente difícil su manipulación. Las zonas más afectadas incluyen la mucosa bucal que ^{45,46} cubre los premolares y molares y la mucosa glosopalatina afectando la encía, pliegues faríngeos laterales, la mucosa bucal, faringe, paladar duro, lengua y labios. En casos más graves se puede encontrar una linfadenopatía regional de los linfonodos submandibulares como en los gatos con procesos crónicos.

La GS se produce debido al depósito de inmunocomplejos^{64,72} que causan una gingivitis/faucitis proliferativa y ulcerativa muy grave debido una que normalmente su etiología es multifactorial⁴⁷ que en ocasiones es difícil de entender por el propietario y que incluye la infección crónica con el calicivirus (un 80 % de los gatos con gingivostomatitis están infectados con calicivirus), otros virus como la leucemia o inmunodeficiencia felinas, infección por *Bartonella henselae*^{18,19}, antígenos bacterianos de la propia placa dental y ciertos aditivos de la dieta^{20,21} junto con una respuesta inmunitaria exacerbada. En un estudio realizado¹⁰, de los 25 gatos con GS crónica, se comprobó^{1,2} que 22 gatos (88%) estaban excretando partículas virales de FCV y FHV-1 a través de la saliva, mientras que la interrupción en la excreción de partículas virales de FCV coincidió con una resolución espontánea de GS en un paciente.

Figura 2.1.3.9-11: estomatitis crónica (Foto: B. Unzeta)

Además de esto, se ha demostrado en algunos gatos infectados por el CVF, se produce una respuesta inflamatoria frente a las propias raíces dentales^{48,49,52} (síndrome de resorción odontoclástica felina- FORL) y en estos gatos con gingivitis suele haber un sobrecrecimiento bacteriano en la boca que agrava la gingivitis, y una retracción del tejido conectivo⁵². Los neutrófilos^{49,88} aumentan la concentración de citoquinas que a su vez favorecen la inflamación y resorción del tejido lo que actúa como un círculo vicioso. La reacción inflamatoria^{1,2,48,49} y el grado de destrucción del tejido dependerán del sistema inmunitario del paciente, de la cantidad de placa bacteriana acumulada en los dientes y del sobrecrecimiento bacteriano¹⁸.

Menos frecuentemente se aprecia una gingivitis marginal⁶⁴ que se produce en el momento en que salen los dientes de leche, cursando con hiperemia gingival e inflamación que es más común^{1,2,72} en gatos de la raza Abisinia, Persa y Somalí, pudiendo desaparecer espontáneamente o persistir indefinidamente.

2.1.4.-CALICIVIRUS FELINO. **DIAGNÓSTICO**

2.1.4.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por calicivirus (Fig. 2.1.4.1) se suele hacer en la mayor parte de las ocasiones atendiendo al cuadro clínico ^{1,2} ya que los signos típicos de la infección aguda como las úlceras a nivel oral, la fiebre, la conjuntivitis y la anorexia son evidentes en la mayoría de los casos. Es importante tener siempre en cuenta que pueden existir coinfecciones con herpes virus o con *Chlamydiophila felis*^{104,105} y dependiendo del agente infeccioso predominante los gatos desarrollarán más unos signos clínicos u otros. En el caso de albergues criaderos y hogares multigato es imprescindible la identificación del agente causal³ y de los factores predisponentes a la infección para prevenir o reducir el número de pacientes que contraen la infección y la morbilidad del proceso incluyendo no solo agentes infecciosos como factores predisponentes sino también el estrés crónico.

Los métodos diagnósticos utilizados son:

1. **Aislamiento del virus:** es el método microbiológico más fiable¹⁰³ a la hora de diagnosticar una infección por calicivirus y se lleva a cabo mediante la siembra en cultivo celular³ para virus con hisopados de mucosa oronasal y conjuntival. Tiene una sensibilidad muy alta que se acerca al 90%^{2,3,103} e incluso mayor en el caso de hisopos tomados de la mucosa orofaríngea. Sin embargo este método presenta dos limitaciones fundamentales^{1,2,3}. en primer lugar la tasa de eliminación del virus se reduce de manera evidente cuando el gato empieza a recuperarse clínicamente y por ello los falsos negativos¹⁰³ son relativamente frecuentes. La segunda limitación es que existen gatos que son portadores crónicos y que eliminan el virus sin padecer la enfermedad de manera que los falsos positivos¹⁰³ en estos casos son también frecuentes y del mismo modo existen gatos en los que la emisión del virus es intermitente por lo que un simple resultado negativo no indica que el gato este libre del virus. Para considerar que un gato es libre del virus se han de tener tres resultados negativos en muestras tomadas durante tres semanas consecutivas².

A pesar de estas limitaciones este método es de gran utilidad en gatos con signos clínicos de infección aguda^{8,9}.

2. **Serología:**⁶⁸ la determinación de los niveles de anticuerpos^{1,4,5} contra el calicivirus no es de gran utilidad ya que tiene una menor sensibilidad que el aislamiento del virus y los anticuerpos vacunales pueden interferir con el resultado. En gatos no vacunados^{68,69} tiene una cierta utilidad aunque los gatos que han estado expuestos al virus pueden tener anticuerpos sin padecer la enfermedad al igual que los portadores crónicos pueden tener altos niveles de anticuerpos sin estar padeciendo la enfermedad^{101,102}.
3. **PCR:** es una técnica útil^{1,5} para identificar qué cepa vírica es responsable de los signos clínicos del gato y ayuda a diferenciar si el virus que el gato está emitiendo procede de la cepa vacunal^{10,20} o de otra cepa diferente, pudiendo identificar en gatos con signos clínicos recurrentes, si éstos son debidos a una reinfección con el mismo virus porque sea un portador crónico o si está siendo constantemente reinfectado con cepas diferentes⁶⁷. La sensibilidad ^{13,19} de la PCR es mayor que con el aislamiento del virus²¹ aunque en algunos casos la fragilidad del material genético del virus puede ocasionar falsos negativos y es importante recordar que los gatos portadores crónicos pueden ofrecer un resultado positivo a PCR sin padecer la enfermedad^{66,67}. Además debido a la alta tasa de mutación^{65,66,67} del calicivirus felino, la PCR también puede arrojar resultados falsos negativos.
4. **Biopsia de tejido e inmunohistoquímica**^{1,2,3}: se han desarrollado anticuerpos monoclonales⁷⁰ contra el calicivirus felino para identificar la presencia in situ del virus. Para ello se necesitan tejidos fijados en formol^{8,9,21} y si existen partículas víricas en la muestra, el anticuerpo se unirá a ellas y será detectado en el examen de la muestra bajo el microscopio ofreciendo resultados prometedores hasta el momento aunque no se conoce de manera exacta el grado de sensibilidad y especificidad del método^{33, 70}.

En cualquier caso independientemente del tipo de prueba diagnóstica utilizada los resultados deben de ser interpretados teniendo en cuenta los signos clínicos del

paciente y es fundamental recordar que muchos de estos gatos pueden estar coinfectados por herpes, *Chlamidiophyla spp.*^{2,3,104,105} o *Bordetella spp.*

Figura 2.1.4.1: Algoritmo para el diagnóstico de calicivirus felino. Tomado del libro “manual de Enfermedades infecciosas”, Merial 1999.

2.1.5.- CALICIVIRUS FELINO. **TRATAMIENTO**

2.1.5.- TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por calicivirus es básicamente un tratamiento de soporte ya que no existe ningún tratamiento antiviral específico con una eficacia comprobada.

Tratamiento de la infección aguda

Ir dirigido a paliar los signos clnicos asociados, que ya se han explicado:

- lceras orales: Son tremendamente dolorosas ^{1,2} para el paciente lo cual genera anorexia y dificultad para la deglucin lo que conlleva una hipersalivacin. No existe ningn tratamiento especfico²⁵ cuya eficacia haya sido demostrada en el tratamiento de dichas lceras pero la administracin de antiinflamatorios de tipo no esteroideo como el meloxicam y/o opioides^{24,25,26} como la buprenorfina, o sprays de anestsicos locales y cicatrizantes pueden aliviar el dolor. El control del dolor es fundamental²² ya que ste es uno de los principales factores que contribuyen a agravar la deshidratacin de estos pacientes. El uso de corticoides^{25,26} est totalmente contraindicado debido al compromiso que supone para el sistema inmunitario el uso de este tipo de medicamentos.

- Secrecin nasal: en muchas ocasiones puede ser abundante^{1,2} llegando bloquear la nariz impidiendo el sentido del olfato^{49,51,56} del gato siendo este fundamental no slo para identificar lo que es comestible de lo que no lo es, sino tambin necesario para saborear los alimentos por lo que esta incapacidad para olfatear la comida contribuye de manera sustancial a la anorexia. En estos casos se recomienda usar mucolticos^{20,22} para diluir la descarga nasal y favorecer su eliminacin mediante el uso de flushing nasal, humidificadores etc

- Fiebre: Los antiinflamatorios de tipo no esteroideo ayudan a controlar la temperatura, pero si se sospecha de la existencia de una neumona es importante

la administración de **antibióticos** sistémicos^{56,57,62,63} de amplio espectro (Fig. 2.1.5.1) como el marbofloxacino, la amoxicilina o la doxiciclina (en este caso está indicado disolver los comprimidos previamente para asegurar el que no se quedan retenidos a nivel del esófago y produzcan de esta manera una estenosis esofágica). En el caso de la utilización de las fluoroquinolonas es importante evitar el uso de ofloxacino en el gato ya que existen varios casos descritos en la literatura de degeneración retiniana cuando ha sido administrado altas dosis⁵².

ANTIBIOTICO	DOSIS	INDICACIONES	PRECAUCIONES
AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	22 MG/KG IV/8 H	NEUMONIA	PROCESOS GASTROINTESTINALES
DOXICICLINA	5 MG/KG/24 H PO	NEUMONÍA, CONJUNTIVITIS	ESTENOSIS Y ULCERAS ESOFAGICAS, CUIDADO EN CACHORROS CON EL ESMALTE DENTAL
MARBOFLOXACINO	2 MG/KG/IV/24 H PO, SC, IV	NEUMONÍA	EVITAR EN CACHORROS YA QUE AFECTA EL CARTILAGO DE CRECIMIENTO
TRIMETOPRIM-SULFONAMIDA	15 MG/KG/12H PO	NEUMONIA	

Figura 2.1.5.1: Listado de antibióticos más comúnmente empleados en el tratamiento de las complicaciones de las infecciones por CVF. Imagen tomada del “Manual de actualización clínica de infecciones por calicivirus en gatos” lab merial 2010.

- Artritis y cojeras: La artritis^{2,63} se debe al depósito de inmunocomplejos producidos por el calicivirus contribuyendo a la postración y ocasionará que en ocasiones el gato esté demasiado dolorido para poder caminar hasta la bandeja del arenero, al comedero y al bebedero e incluso para poder llevar a cabo conductas normales de acicalamiento por lo que su pelaje suele estar más deteriorado y suelen aparecer problemas de piel asociados. La artritis también se trata de manera

sintomática⁶² mediante la administración de antiinflamatorios de tipo no esteroideo^{1,2} como el meloxicam a una dosis de 0,3 mg/kg SC las primeras 24 horas para pasar a 0.1 mg/kg PO cada 24 horas 4 días y después 1 gota por gato PO cada 24 horas por su efecto no sólo analgésicos sino antipirético.

La terapia inmunosupresora^{8,9} con corticosteroides y otras drogas de este tipo es controvertida ya que actúa inhibiendo la formación de inmunocomplejos, pero es importante tener en cuenta que muchos de los gatos con infección crónica padecen otras enfermedades concomitantes que a su vez comprometen su respuesta inmunitaria⁶³.

En cualquier caso antes de comenzar el tratamiento con inmunosupresores se deberán evaluar los posibles riesgos^{21,33} y beneficios de su uso y sólo estarían realmente recomendados en casos en los que la calidad de vida del paciente se vea muy comprometida. Los dueños deben de ser conscientes del riesgo de contraer posibles infecciones secundarias o bien exacerbar³³ la frecuencia de los brotes de infección respiratoria aguda así como los propios efectos secundarios de las altas dosis de corticosteroides a largo plazo como la diabetes o el síndrome de Cushing.

- Neumonía: (Figura 2.1.5.2) puede ser consecuencia primaria de la infección vírica o debido a una infección⁵⁷ bacteriana secundaria, lo que contribuye al malestar, la fiebre y la anorexia además de aumentar la morbilidad y mortalidad en la infección por calicivirus ^{57,63}. Los antibióticos empleados son los mismos que para los descritos en el apartado del tratamiento de la fiebre además de los señalados en la siguiente tabla³³.

ANTIBIOTICO	DOSIS	INDICACIONES	PRECAUCIONES
AMOXICILINA CALVULANICO	22 mg/kg/8h	Neumonía (E.coli)	
DOXICICLINA	5 mg/kg/24h	Neumonía (Bordetella) Conjuntivitis (Chlamidophila)	Posible úlcera esofágica y estenosis, no usar en cachorros porque daña el esmalte dental
MARBOFLOXACINO	2 mg/kg/24h	Neumonía (Bordetella)	No en gatos en crecimiento por cierre prematuro del cartílago de crecimiento. Evitar dosis altas.
TRIMETROPRIM SULFONAMIDAS	15 mg/kg/12h	Neumonía (Bordetella)	

Figura 2.1.5.2: Antibióticos para el tratamiento de la bronconeumonía

- Deshidratación: la combinación de uno o más signos clínicos contribuye a la deshidratación que se convierte en un factor fundamental en el cuadro clínico de la infección aguda². Es importante valorar el tipo y cantidad de fluido a perfundir según las alteraciones electrolíticas y bioquímicas del paciente así como su grado de deshidratación. Por norma general las soluciones isotónicas^{2,33} suelen ser útiles para el reemplazo y una vez rehidratado el paciente se puede continuar con soluciones de mantenimiento^{2,3}. Es fundamental no sólo valorar el mantenimiento sino las pérdidas ocasionadas a través de las secreciones nasales y la abundante salivación. Los electrolitos³ deben de ser evaluados diariamente, fundamentalmente el potasio que suele disminuir en gatos con anorexia y en casos de hipokalemia los fluidos se suplementarán con cloruro potásico según la necesidad de cada paciente³³.

- Nutrición: ^{116,117,118} la nutrición de estos pacientes es fundamental ya que por un lado el malestar causado por la fiebre y el dolor de las úlceras orales hace que el paciente pierda el apetito. De nuevo la administración de antiinflamatorios de tipo no esteroideo^{1,2,3} y antibióticos mejoran el dolor y el malestar pero es fundamental la administración de dieta blanda, calentar la comida para aumentar el olor y el gusto de la misma y que sea más apetecible facilitando y aumentando sus propiedades organolépticas. Puede llegar a ser necesaria la colocación de un tubo de alimentación nasogástrica¹¹⁷ o tubo de esofagostomía para poder administrar nutrición enteral al paciente durante el periodo de convalecencia. Las calorías mínimas^{116,117} necesarias por día se calculan de la siguiente manera: 70+ (30 x peso en kg). Inicialmente se comienza aportando la tercera parte de las kilocalorías mínimas diarias divididas en seis tomas, aumentando hasta administrar las calorías totales al tercer día de alimentación forzada¹¹⁸.

- Estimulantes del apetito

- ✓ Ciproheptadina ^{15,77,116}: Es un antihistamínico que tiene como efecto secundario la estimulación del apetito en gatos.
- ✓ Mirtazapina⁷⁸: tiene un efecto antiemético y estimulante del apetito.
- ✓ Diazepam ¹⁵ como estimulante del apetito se utilizaba hace años sin embargo hoy en día se sabe que tiene un alto riesgo de causar toxicidad hepática aguda por lo que está en desuso.

- Antivirales (Fig 2.1.5.3).

Interferón Omega: el uso del interferón omega felino^{72,73} en el tratamiento de la infección aguda por CVF ha sido recomendado en algunas publicaciones aunque sólo existe un número limitado de trabajos que avalan su eficacia. El interferón omega⁷⁷ actúa reduciendo la gravedad de las lesiones en aquellos casos de

infección aguda y llega a evitar la infección crónica en ocasiones. La dosis recomendada⁷⁴ es de 2.5 MU/kg /24 h SC durante 3 días consecutivos.

En general no existe ningún otro antiviral eficaz contra el CVF. La Ribavirina ha sido utilizada en estudios in vitro y a pesar de su eficacia en cultivos celulares su toxicidad in vivo limita su uso⁷⁵.

Se han utilizado algunos antivirales^{75,76} en gatos con rinotraqueítis aunque se ha demostrado que tienen un mayor efecto en las infecciones por herpes virus.

ANTIVIRAL	DOSIS Y VIA DE ADMON	INDICACIONES	INFORMACION ADICIONAL
IDOXURIDINA	1 GOTA EN CADA OJO 4-6 VECES/24 H	QUERATITIS HERPETICA	
INTERFERON ALFA	30 U/24 H PO	HERPESVIRUS FELINO	
INTERFERON ALFA	1 GOTA EN CADA OJO 4-6 VECES/24 H	QUERATITIS HERPETICA	CONCENTRACION DE LA SOLUCION DE 25-50 U/ML
INTERFERON OMEGA	2,5 MU/KG/24 H SC	CALICIVIRUS, HERPESVIRUS	
L-LISINA	200-500 MG/12 H PO	HERPESVIRUS	

Figura 2.1.5.3: Antivirales comúnmente utilizados. Imagen tomada del “Manual de actualización clínica de infecciones por calicivirus en gatos” lab merial 2010

- Mucolíticos (Fig. 2.1.5.4): ^{1,2,3} la prometazina o la acetilcisteína se pueden utilizar en gatos con abundante secreción nasal y la bromhexina como descongestionante nasal.
- Los nebulizadores ^{1,2} son muy recomendables para poder llegar a la parte más profunda del pulmón y que de este modo actué la medicación.

MEDICAMENTO	DOSIS	PRECAUCIONES
ESTIMULANTES DEL APETITO: • CIPROHEPTADINA • MIRTAZAPINA	0,1-0,5 MG/KG/8-12 H PO 3,75 MG/GATO/72 H PO	PUEDE NO SER EFECTIVO DISMINUIR LA DOSIS EN PACIENTES CON IR
MUCOLITICOS • BROMHEXINA • ACETIL CISTEINA	3 MG/GATO/24 H IM Ó 1 MG/KG/24 H PO NEBULIZACION: 50 MG EN SF HASTA UNA CONCENTRACION DE 20 MG/ML. NEBULIZAR 30-60 MINUTOS. INSTILACION TRAQUEAL DE 1-2 ML DE SOLUCION DE 200 MG/ML	PUEDE CAUSAR BRONCOESPASMO
DESCONGESTIONANTES NAALES • FENILEFRINA	1 GOTA DE UNA SOLUCION DE 2,5 % EN CADA ORIFICIO NASAL	EVITAR EN PACIENTES CARDIOPATAS

Figura 2.1.5.4: Otros tratamientos empleados frente a calicivirus. Imagen tomada del libro “Manual de enfermedades infecciosas felinas” Palmero, M., Carballés, V., Ed Servet 2010.

Tratamiento de la gingivoestomatitis crónica (GS)

En medicina humana^{2,47} se ha relacionado la GS a la presencia de determinados alérgenos presentes en la comida y si bien es cierto que en veterinaria no hay estudios que concluyan tal afirmación, no es menos cierto que se han reportado casos en los que se han apreciado mejoras sustanciales del cuadro clínico con el cambio de dieta^{2,91}. En comparación con los gatos no afectados, los pacientes con GS presentan una menor concentración^{47,64,72} de inmunoglobulina A en la saliva (Ig) y un aumento de IgM⁵ siendo un indicador de mal pronóstico un aumento de IgG en suero y saliva. Esta gammapatía policlonal se observa comúnmente en los gatos con GS y puede estar asociada con el aumento de la interleucina 6⁷.

El tratamiento^{1,2,52} va encaminado a controlar la inflamación aunque es difícil llegar a la cura total del proceso por lo que la inflamación oral en estos pacientes es casi una constante a lo largo de toda su vida

Sin tratamiento, en la mayoría de los pacientes las lesiones son progresivas y aunque es difícil, la enfermedad puede entrar en espontánea remisión^{1,2,47}. Aproximadamente el 35%^{42,43,44} de los gatos que conviven con estos pacientes desarrollarán lesiones dentro del año y los 3 años posteriores al diagnóstico de un caso inicial de GS⁴³.

Tratamiento de la GS:

- Analgésicos: la administración de opiáceos o antiinflamatorios no esteroideos como la buprenorfina^{24,25} que es un opiáceo agonista parcial de los receptores Mu a una dosis de 0.01-0.02 mg/kg cada 6-8, está indicada en pacientes con cuadros graves en los que las lesiones orales pueden ocupar casi la totalidad de la cavidad oral y son tremendamente dolorosas²⁶. La buprenorfina además es tremendamente útil y fácil de administrar ya que se ha demostrado que la vía transmucosa^{22,23} tiene la misma biodisponibilidad que la vía parenteral facilitando la administración de medicaciones en este tipo de pacientes.
- Inmunomoduladores⁴²: la inmunidad existente en la boca es fundamentalmente de tipo humoral por lo que los fármacos empleados tienen que actuar en esta dirección.
- Glucocorticoides: pueden resultar útiles en aquellos gatos que no responden adecuadamente al resto de terapias adyuvantes aunque siempre hay que tratar de mantenerlos a la dosis mínima efectiva^{25,47,64,72} y nunca administrar aquellos de acción prolongada ya que no son reversibles a corto plazo, como el acetato de metilprednisolona^{43,44} que puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes. Su uso prolongado⁹¹ conlleva alto riesgo de provocar diabetes, obesidad y alteraciones cardíacas y finalmente acaba produciendo cierto efecto de acostumbramiento de modo que el paciente muestra progresivamente signos

clínicos más graves que hacen que cada vez sean necesarias mayores dosis de corticoides^{2,91}.

Los glucocorticoides disponibles son:

- Prednisolona²⁵: se comienza a una dosis de 1 mg/kg/12 h para ir reduciéndola gradualmente hasta lograr la dosis mínima efectiva. Es preferible a la prednisona ya que en gatos ésta no se metaboliza al metabolito activo (prednisolona)²⁶.
- Triamcinolona intragingival²: la respuesta es similar al acetato de metilprednisolona con el inconveniente de que este tipo de inyecciones deben realizarse bajo sedación por lo doloroso^{25,26} de su administración.
- Ciclosporina²⁴: es más específica que los corticosteroides ya que solo actúa frente a la inmunidad de tipo Th1^{26, 27} pero solo algunos gatos ofrecen buenas respuestas con este fármaco. Antes de comenzar el tratamiento con ciclosporina se recomienda realizar serología^{1,2,25} frente a toxoplasma, leucemia e inmunodeficiencia y valorar periódicamente la funcionalidad hepática y renal. La dosis recomendada es de 3-5 mg/kg/24 h para ir disminuyendo gradualmente la dosis hasta lograr una dosis mínima efectiva⁴².
- Thalidomida^{24,25,26,42}: útil por sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores pero es difícil de encontrar en el mercado, su uso en gatos no está autorizado, y está contraindicado²⁶ en hembras no esterilizadas o gestantes por sus efectos teratogénicos. La dosis es de 1-2 cápsulas/24 h administradas por la noche⁴².

Antibioterapia: En un estudio en el que se cultivó la flora bacteriana de gatos con gingivitis se aislaron fundamentalmente microorganismos anaerobios^{1,2,25} Gram negativos (39 %), aerobios Gram positivos (29 %) y aerobios Gram negativos (27 %). La

antibioterapia⁴⁸ de elección queda conformada por las ampicilinas, amoxicilina/ácido clavulánico, metronidazol, clindamicina y metronidazol con espiramicina.

- Estimulantes de la inmunidad, antivirales: algunos autores recomiendan la utilización de interferón omega felino^{25,26} localmente a nivel de las lesiones gingivales o mediante la inyección subcutánea finalizando el tratamiento una vez que se obtengan tres hisopos de mucosa orofaríngeas ²³ negativos durante tres semanas consecutivas.

- Dieta: debido a la asociación^{20,21,22,71} de los alérgenos alimentarios en medicina humana implicados en el desarrollo de la gingivostomatitis crónica, algunos autores recomiendan la administración de dietas libres en aditivos o ultra hidrolizadas²⁵. En cualquier caso lo que se recomienda es que sean dietas con una correcta palatabilidad²³ para facilitar la alimentación del paciente y evitar en la medida de lo posible la mortalidad asociada a la anorexia y la debilidad. Además de esto, las dietas ricas en antioxidantes^{2,3} como las vitaminas A, C, E y el zinc ayuda a restaurar la flora bacteriana normal y favorecen el desarrollo de una respuesta inmunitaria apropiada Th1 ^{21, 23}.

- Tratamiento odontológico (Figs 2.1.5.5-6): es fundamental como parte del tratamiento de la gingivostomatitis crónica realizar periódicas limpiezas^{47,64,72} de boca y realizar extracciones siempre y cuando sea necesario. Para ello se deben realizar radiografías⁴⁷ seriadas de la cavidad oral para poder valorar el estado de las raíces dentales de manera que al menor signo de resorción odontoclástica felina (FORL) se proceda a la extracción de las mismas⁷². Se ha comprobado que un 70 % de los gatos responden de modo satisfactorio a la extracción de los dientes, un 20 % presentan mejoría pero necesitan tratamiento de soporte de manera crónica y un 7 % no experimenta ningún cambio ^{22,23,24,25}.

Figuras 2.1.5.5-6: tratamiento odontológico de una gingivostomatitis crónica felina y síndrome de resorción odontoclástico derivado de la misma (Foto: B Unzeta)

2.1.6.- CALICIVIRUS FELINO.
INMUNIDAD,PREVENCIÓN Y CONTROL

2.1.6.- PREVENCIÓN Y CONTROL

El principal método de control que se recomienda es la vacunación anual²⁷ aunque hay algunos estudios que aseguran que la vacunación ofrece una inmunidad durante tres años.

En los albergues y protectoras se recomienda hacer un seguimiento del paciente de entre 3 y 4^{27,28} semanas tomando hisopos orofaríngeos para la determinación de aquellos individuos portadores del virus.

Los animales que presentan^{1,2} signos clínicos de infección aguda deben de ser mantenidos aislados, vacunando a todos aquellos gatos cuyo estado sanitario sea apropiado.

Las medidas de higiene^{20,21} deben de ser tenidas en cuenta limpiando todas las superficies sobre todo las que constituyen lugares de aislamiento

Figura 2.1.6.1: Modelo de colonias de gatos callejeros en Madrid

Como ya se ha señalado, la vacunación es el procedimiento de control más recomendado.

El calicivirus es un virus ubicuitario (Figura 2.1.6.1) con una alta morbilidad que en algunos casos puede llegar a ser grave por lo que se aconseja que todos los gatos sanos sean vacunados sea cual sea su estilo de vida. La vacuna proporciona una buena protección²⁷ contra las manifestaciones clínicas de la enfermedad respiratoria y oral agudas en la mayoría de los casos pero no previene que los gatos sean infectados por lo que no impiden el desarrollo de la infección y por lo tanto pueden excretar el virus de forma persistente como portadores crónicos.

Debido a que no hay estudios suficientes es difícil saber qué cepa del virus habría que usar en la vacuna frente al calicivirus^{79,80} y aunque muchas de estas cepas parecen proteger frente a la mayoría de las cepas aisladas, no protegen de igual modo frente a todas las cepas^{34,37}. De momento no hay disponible ninguna vacuna^{2,88} que proteja frente a todas las cepas del calicivirus. Las cepas vacunales³³ más usadas son la F9 siendo esta la más antigua identificada en 1950, la 255 y dos nuevas cepas la G1 y la 43.

La protección razonable frente al virus tras la vacunación dura entre 10 y 12 meses pero algunos estudios han demostrado la existencia de anticuerpos en cantidad moderada durante por lo menos 4 años desde la última vacunación. El impacto de la vacunación en la secreción^{84,86} persistente del virus es controvertido ya que no está demostrado que la vacunación disminuya de forma moderada la posterior secreción del virus, y muy al contrario otros estudios demuestran que incluso podría alargar la secreción del virus tras la infección.

Como ya se ha señalado en el apartado de signos clínicos, existen cepas hipervirulentas de CVF que producen infecciones sistémicas, que se presentarían sobre todo en albergues y protectoras⁷⁸, debido a la gran cantidad de animales susceptibles en un ambiente en el que el calicivirus es endémico. En estos casos se recomienda utilizar una vacuna inactivada^{79,80,81} o sólo de antígenos para evitar aumentar la carga viral. En ciertos colectivos se ha observado una disminución de los casos de infección por calicivirus sistémico virulento^{1,2,93} al empezar a vacunar con vacunas que incorporan las dos nuevas cepas la 431 y la G1 y en estudios in vitro se ha observado que parecen tener una mayor

capacidad para neutralizar más cantidad de cepas que las vacunas con cepas más antiguas^{27,28, 29}.

La vacunación^{87,88} de gatos infectados por el virus de la inmunodeficiencia felina es un tema controvertido ya que el sistema inmunitario de estos gatos es capaz de soportar la administración de antígenos salvo en una fase terminal de la infección; sin embargo la respuesta inmunitaria de tipo primario estará disminuida y la vacunación puede aumentar la secreción de calicivirus a largo plazo.

❖ Tipos de vacuna

Actualmente, las vacunas frente al CVF se combinan con algún antígeno más como el de la leucemia, rabia o *Chlamydiophila spp.* en vacunas tri, tetra, penta o incluso hexavalentes.

En el mercado hay disponibles dos tipos^{1,2,37} de vacunas:

✓ Vacunas vivas atenuadas para administrar vía parenteral e intranasal

- Las vacunas parenterales^{1,2} tienen un leve riesgo de producir la enfermedad si el virus vacunal alcanza la mucosa oral o respiratoria, por ejemplo si la vacuna accidentalmente se evapora de la jeringuilla en forma de aerosol o si cayese en la piel y el gato se lame. La ventaja frente a las vacunas inactivadas es que no llevan ayudante^{2,91} y por lo tanto no producen inflamación en el lugar de la inoculación, minimizando el riesgo de sarcomas postvacunales y proporcionando una inmunidad más inmediata.
- Las vacunas vivas atenuadas de administración intranasal^{85,86} son capaces de inducir una mayor protección pero pueden provocar estornudos, descargas nasales y oculares. Estas vacunas son muy útiles para la aparición rápida de protección en caso de brotes en colectividades ya que

tardan entre dos y cuatro días en hacer efecto. Estas vacunas ya no están disponibles en Europa pero si en otros países.

- ✓ Vacunas inactivadas para uso parenteral^{1,2} son razonablemente eficaces y los ayudantes que se utilizan hoy en día ayudan a que se produzca una correcta reacción inmunológica frente a ellas pero en ocasiones pueden provocar reacciones locales o sistémicas que podrían acabar provocando un sarcoma felino en los gatos que estén predispuestos a ello⁷⁵. Este tipo de vacunas son útiles en colonias libres de virus ya que no hay riesgo de propagación del virus vacunal y algunas de ellas tienen licencia para usarse en gatas preñadas así como en gatos positivos a inmunodeficiencia felina, en gatos con gingivoestomatitis crónica^{21,22} o con cualquier tipo de inmunosupresión.

Existe una nueva vacuna^{1,2} con cepas inactivadas de calicivirus sin adyuvante que combina dos cepas de reciente empleo y que parece lograr una prevención más amplia incluso frente a cepas hipervirulentas aunque de momento se encuentran estudio.

❖ Efectos adversos

Los efectos adversos^{83,84} específicos de la vacuna contra el calicivirus son la aparición de cuadros de poliartritis entre los 2 a 3 días posteriores a la aplicación de la vacuna. No obstante son cuadros leves que se resuelven espontáneamente. Las vacunas atenuadas frente a calicivirus⁸⁵ no llevan ayudante aunque dependerá del resto de valencias (herpes/panleucopenia) y en consecuencia producen una menor reacción inflamatoria local en la zona de aplicación comparado con aquellas vacunas que si contienen ayudantes y que favorecen el desarrollo de sarcomas.

Se ha demostrado^{91,93} que algunos gatos vacunados con vacunas atenuadas pueden llegar a eliminar el virus vacunal aunque este es un tema controvertido y parece poco frecuente.

Por ello, eneralmente se aconseja no aplicar vacunas atenuadas a gatos con gingivoestomatitis crónica ulcero proliferativa que se encuentren excretando partículas virales.

❖ Protocolo vacunal

La ABCD (Advisory Board on Cat Diseases) recomienda que se vacune a todos los gatitos y debido que los anticuerpos maternos pueden interferir en la respuesta vacunal, la primera dosis de la vacuna se debería administrar alrededor de las nueve semanas de vida aunque muchas vacunas tienen licencia para ser puestas a partir de las seis semanas.

Los gatitos se vacunarían^{1,2,88} con una segunda dosis a las 2-4 semanas de la primera pero no antes de las 12 semanas de edad. Este protocolo ha sido diseñado para que la protección sea óptima ya que los anticuerpos maternos comienzan a disminuir a partir de la semana 8 hasta la 12. En los gatitos en los que los anticuerpos maternos persisten durante más tiempo, no habrá una correcta respuesta frente a este protocolo por lo que se recomienda una revacunación a las 16 semanas de edad^{23, 33, 34}.

Además se recomienda utilizar la misma vacuna a lo largo de toda la primo vacunación y en el caso de gatos de mayor edad, de los que se desconoce el estado de vacunación se aconseja la aplicación de dos dosis separadas entre 2 y 4 semanas³⁷.

A finales de la década de los 90 del siglo pasado^y a raíz de la aparición de los sarcomas asociados a los puntos de inyección^{78,79} se planteó si realmente era necesaria la revacunación anual realizándose algunos estudios independientes con vacunas atenuadas e inactivadas con ayudantes que demostraron como la inmunidad tras la primera vacunación era buena y duradera como mínimo entre 3 y 4 años en el caso de la vacuna trivalente¹⁰⁸.

Otra novedad^{1,2} fue la creación de un comité de expertos de la AAFP (American Asociation of Feline Practitioners) con la finalidad de elaborar unas directrices o

recomendaciones vacunales basadas en las mejores evidencias científicas en el momento y el consenso de la opinión conjunta del grupo de expertos. Dichas directrices son las que hoy en día se utilizan para establecer los protocolos vacunales en gatos.

❖ Revacunaciones

Tanto la AAFP como la ABCD aconsejan la revacunación^{92,93} el año de la última dosis de la primo vacunación y a partir de entonces, revacunaciones^{1,2} cada 3 años en todos los gatos. Pese a ser un tema controvertido existen evidencias científicas publicadas que demuestran que los gatos tienen una suficiente protección hasta los 3 o 4 años de la última vacunación.

Sin embargo el comité europeo puntualiza que en situaciones de alto riesgo² como colectividades, grupos con brotes de calicivirosis etc, la vacunación sea anual ya que la disminución de la inmunidad con el paso del tiempo puede reducir la protección frente a la enfermedad clínica. La ABCD⁹³ aconseja una única vacunación si el intervalo desde la última vacunación fue de tres años como máximo pero si el intervalo sobrepasa los tres años se aconseja aplicar dos vacunas para asegurar la máxima inmunidad de protección con intervalo⁹⁴ de 2-4 semanas. Además de esto, las vacunas comercializadas no solo inducen inmunidad frente a calicivirus por lo que podría ser necesaria una vacunación con una mayor frecuencia atendiendo al resto de virus frente a los que protege la vacuna.

Los gatos que se recuperan de una calicivirosis^{93,94} no quedan protegidos de forma sólida ni duradera de episodios posteriores de la enfermedad particularmente si están provocados por diferentes cepas, por lo que se aconseja la revacunación de los gatos sanos que hayan pasado y superado una infección por calicivirus incluso en aquellas situaciones que la enfermedad es endémica.

En gatos con patología crónica^{92,93} se debe de revacunar anualmente como por ejemplo aquellos que padecen hipertiroidismo, diabetes, insuficiencia renal etc, ya que muchos de estos animales suelen ser de edad avanzada y las consecuencias de una infección por virus pueden ser muy graves.

Los niveles de anticuerpos neutralizantes^{92,93,94} pueden ser utilizados para pronosticar si un gato es encuentra protegido o no frente a la infección y la determinación del título de anticuerpos podría utilizarse como ayuda en la decisión de la revacunación o no de gatos a partir de cierta edad, aunque esto no se hace en la práctica.

Los títulos de anticuerpos⁸⁸ deben interpretarse adecuadamente ya que pueden producirse resultados falsos negativos si los anticuerpos neutralizantes no reaccionan de forma cruzada con las cepas usadas en el laboratorio que realiza el test serológico^{86,87}. Otro fallo^{87,88} que puede darse es que los títulos pueden aparecer más elevados cuando se utilizan parejas de cepas víricas y anticuerpos que son homólogos.

❖ Control de la infección por calicivirus en criaderos^{88,79,90,91,92}

- Vacunar anualmente y vacunar a las gatas antes de la monta⁸⁸.
- Evitar el estrés^{79,80} y adoptar prácticas de manejo e higiene para evitar la propagación del virus.
- Separar^{88,90} a los gatos positivos de los negativos realizando test diagnósticos de aislamiento viral o PCR a través de hisopos de orofaringe.
- Realizar^{1,79,90} pruebas mensuales hasta que todos los gatos hayan parado de producir y eliminar partículas virales siendo el periodo de producción medio de 75 días.
- Identificar a los portadores^{1,90,92} y realojarlos en casas donde no haya más gatos. Cuando el hogar esté libre de calicivirus se debería de vacunar a los gatos, con vacunas inactivadas para disminuir el riesgo de reintroducir el virus.

- Los gatos que se introduzcan en una colonia libre^{1,88} de enfermedad deben aislarse durante tres semanas para identificar aquellos gatos que están incubando alguna enfermedad y durante este periodo realizar hisopado para detectar el virus dos veces por semana y así poder encontrar a los portadores crónicos.
- Los gatos que hayan sido sacados de sus casas para criar^{1,2,88} deben de ponerse en cuarentena y realizar test de enfermedades infecciosas una semana antes de entrar en las casas.
- Evitar cruzar gatas con antecedentes^{1,88} de enfermedad respiratoria en sus gatitos. Aislar las gatas preñadas al menos tres semanas antes de parir para que los gatitos no se exponga a los portadores y para que la secreción viral por parte de la madre termine antes del parto.
- Destetar a los gatitos y aislarlos de la madre^{1,88} si es portadora de algún virus respiratorio a las cuatro o seis semanas ya que a partir de las ocho semanas los anticuerpos maternos van disminuyendo.
- Vacunar a todos los gatitos^{1,88,89} en cuanto los anticuerpos maternos no interfieran, aproximadamente hacia las nueve semanas y mantener los aislados hasta que la vacuna se afectiva cuatro semanas después de la primera vacunación más o menos hacia las 12 semanas de edad.
- Se pueden utilizar planes^{1,88,89} de vacunación de los gatitos de edad más temprana utilizando vacunas parenterales comenzando la vacunación a las seis semanas de edad y vacunando cada tres semanas hasta las 12 semanas

2.1.7.- CALICIVIRUS FELINO.
BIBLIOGRAFÍA

2.1.7.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Palmero, M., Carballés, V., Infección por calicivirus felino. Manual de enfermedades infecciosas felinas, Ed. Servet 233-270. 2010.
2. Manual Clínico de Calicivirus Felino. Ed Merial 1999.
3. K.P. Coyne, R.M. Gaskell, S Dawson, C.J. Porter, and A.D. Radford: Evolutionary mechanisms of persistence and diversification of a calicivirus within endemically infected natural host populations, Journal of Virology. Feb; 81(4): 1961–1971, 2007
4. Povey, C.J. Innesoll, Cross protection among feline caliciviruses. Infection and immunity, May; 11(5): 877–885. 1975.
5. Povey R.C, Serological relationships among feline caliciviruses. Infection and immunity December; 10(6): 1307–1314. 1974.
6. Harbour, D.A, Howard P.E., and Gaskell R. M, Isolation of feline calicivirus and feline Herpesvirus from domestic cats from 1980 to 1989, Veterinary Record. Enero 26;128(4):77-80.1999
7. Mochizuki, M et al., Recent epidemiological status of feline upper respiratory infections in Japan. Journal of Veterinary Medicine Science. Jul;62(7):801-3. 2000.
8. Wardley, R. C., Gaskell R.M. and Povey R.C. Feline respiratory viruses, their prevalency in healthy cats. Journal of Small Animal practice, 15: 579–586. 1974.
9. Coutts, A. J Dawson S, Willoughby K, Gaskell RM., Isolation of feline respiratory viruses from clinically healthy cats at UK cat Shows. Veterinary Record Dec 3;135(23):555-6 1994.

10. Coyne, K.P Dawson S, Radford AD, Cripps PJ, Porter CJ, McCracken CM, Gaskell RM., Long term analysis of feline calicivirus prevalence and viral shedding patterns in naturally infected colonies of domestic cats. *Veterinary microbiology*, Nov 26;118(1-2):12-25. 2006.
11. Radford A.D Sommerville L, Ryvar R, Cox MB, Johnson DR, Dawson S, Gaskell RM. Endemic infection of a cat colony with a feline calicivirus closely related to an isolate used in live attenuated vaccines. *Vaccine*, Aug 14;19(31):4358-62. 2001.
12. Holst, B.S. Berndtsson, L.T Englund L. Isolation of feline Herpesvirus 1 and feline calicivirus from healthy cats in Swedish breeding catteries. *Journal of Feline Med Surgery*, Dec;7(6):325-31. 2005.
13. Radford A.D Dawson S, Ryvar R, Coyne K, Johnson DR, Cox MB, Acke EF, Addie DD, Gaskell RM, High genetic diversity of the immunodominant region of the feline calicivirus cápside gene in endemically infected cats colonies, *Virus genes*, Oct;27(2):145-55. 2003.
14. Coyne K. P Gaskell RM, Dawson S, Porter CJ, Radford AD., Evolutionary Mechanisms of persistence and diversification of a calicivirus within endemically infected natural host populations. *J Virol*, Feb;81(4):1961-71. Epub 2006 Dec 6. 2007.
15. Veir, J.K., Ruch- Gallie, R., Spindel, M.E., et al. Prevalence of selected infectious organisms and comparison of two anatomic sampling sites in shelter cats with upper respiratory tract disease. *Journal of feline Medicine and Surgery*. Dec;10(6):551-7 2008.
16. Abd- Eldaim, M.M Wilkes, R.P, Thomas, K.V et al Development and validation of a real-time reverse transcription- PCR for rapid detection of feline calicivirus. *Archives of virology*. Mar 154(4):555-60. 2009.

17. Horzinek, M., Addie, D., Belak, S. et al ABCD guidelines on Feline Calicivirus, European advisory Board on Cat diseases, abril 2007.
18. Radford, A., Addie, D., Lloret, A et al. Actualización clínica en la infección por calicivirus en el gato Merial Laboratorios. 2008.
19. Valenzuela, M., Gingivitis estomatitis felina: terapia médica. Artículo web.
20. Planellas, M. Gingivoestomatitis felina, 8º congreso de especialidades veterinarias de AVEPA. Marzo 2009.
21. Robertson., S.A., Lascelles, B.D.X. Taylor, P.M. et al PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics. Vol 28, Issue 5, oct 2005.
22. Robertson., S.A., Taylor, P.M., Sear,J.W., Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration. The Veterinary record, May 31;152(22):675-8. 2003.
23. Brooks, W.C., Prednisone/Prednisolone. The Pet Pharmacy. Artículo web.
24. Addie, D., Poulet, H., Golder, M.C., et al. Ability of antibodies to two new caliciviral vaccine strains to neutralize feline calicivirus isolates from the UK, The Veterinary Record sept 20;163(12):355-7. 2008.
25. Poulet, H., Jas. D. Lemeter Coupier C, Brunet S. Efficacy of bivalent inactivated non adjuvanted feline calicivirus vaccine: relation between in vitro cross-neutralization and heterologous protection in vivo. Vaccine Jul 4;26(29-30):3647-54. 2008.
26. Jas, D., Aeberlé, C., Lacombe. V., Guiot AL, Poulet H.. Onset of immunity in kittens after vaccination with non-adjuvanted vaccine against feline

- panleucopenia, feline calicivirus and feline herpesvirus. *Veterinary Journal* Oct;182(1):86-9 2009.
27. Alvin W. Smith, DVM, PhD; Patrick L. Iversen, PhD; Peter D. O'Hanley, MD, PhD, MPH; Douglas E. Skilling, BS; Janet R. Christensen, MSPH; Sherry S. Weaver, DVM; Kimberli Longley, DVM; Michael A. Stone, MS, DVM; Steve E. Poet, DVM, PhD; David O. Matson, MD, PhD Virus-specific antiviral treatment for controlling severe and fatal outbreaks of feline calicivirus infection. *American Journal of Veterinary Research*, January 69(1):23-32 2008.
28. Clay, s. Maherchandani S, Malik YS, Goyal SM. Survival on uncommon fomites of feline calicivirus, a surrogate of noroviruses, *American Journal Infectious Control*, Feb;34(1):41-3. 2006.
29. Radford, A., Addie, D., Lloret, A, et al. Actualización clínica de la infección por calicivirus en gatos, 1º ed Merial Laboratorios SA.
30. Lappin, M. Feline Vaccines. 29 world congress of the WSAVA October 2004, Rhodes, Greece.
31. Schorr-Evans EM, Poland AM, Pederson NC. An epizootic of highly virulent feline Calicivirus disease in a hospital setting in New England. *Journal Feline Medicine Surgery* Aug;5(4):217-26. 2003.
32. Di Martino, B., Di Rocco, C., Ceci, C., et al. Charaterization of a strain of feline calicivirus isolated from a dog faecal sample. *Veterinary Microbiology*. Oct 20;139(1-2):52- 2009.
33. Lappin, M., The latest feline vaccination protocols. Proceeding of the NAVC 2005, Orlando, Florida.

34. Hurley KE, Pesavento PA, Pederson NC, et al. An outbreak of virulent systemic feline calicivirus disease. *Journal of American Veterinary Medical Association* Jan 15;224(2):241-9.2004.
35. August JR: Feline gingivostomatitis: etiopathogenesis and management. *Proceedings of the 2008 ACVIM Forum*, San Antonio.
36. Healey KAE, Dawson S, Burrow R, Cripps P, Gaskell CJ, Hart CA, Pinchbeck GL, Radford AD, Gaskell RM.: Prevalence of feline gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Oct;9(5):373-8 2007.
37. Wiggs RB: Gingivostomatitis/stomatitis/pharyngitis. In Norsworthy GD et al, editors: *The Feline Patient*, ed 3, Wiley Blackwell, 2006.
38. Southerden P, Gorrel C: Treatment of a case of refractory feline chronic gingivostomatitis with feline recombinant interferon omega. *Journal of Small Animal Practice* 48:104, 2006.
39. Bonello D: Feline chronic gingivostomatitis. In Tutt C, Deeptose J, Crossley D, editors: *BSAVA Manual of Canine and Feline Dentistry*, ed 3, BSAVA, 2007.
40. Lobprise HB: Tooth resorption: feline. In Lobprise HB, editor: *Blackwell's Five Minute Veterinary Consult. Small Animal Dentistry*, Blackwell, 2007.
41. Harvey CE: Management of periodontal disease: understanding the options. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 2005.
42. Quimby JM, Elston T, Hawley J, Brewer M, Miller A, Lappin MR.: Evaluation of the association of Bartonella species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* Feb;10(1):66-72 2008.

43. Lyon KF: Gingivostomatitis. Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice 35:891, 2005.
44. P. Yin Chen, M. de Vicente Rivas y J.I. Trobo Muñiz. Lesión resortiva odontoclástica felina Argos 2014.
45. Daniela Saccomanno; Viviana B. Negro; Sabás Z. Hernández Lesiones odontoclasticas reabsortivas en el gato Intermédica artículos 2013.
46. Dupont, G.A. Radiographic Evaluation And Treatment Of Feline Dental Resorptive Lesions. Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice. 2005.
47. Reiter, A.M.; Lewis, J.R.; Okuda, A. Update On The Etiology Of Tooth Resorption In Domestic Cats. Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice. Philadelphia Jul;35(4):913-42 2005.
48. Nims R, Plavsic M. Inactivation of caliciviruses. (Basel). Mar 21;6(3):358-922013.
49. Thevenin T, Lobert PE, Hober D. Inactivation of coxsackievirus B4, feline calicivirus and herpes simplex virus type 1: unexpected virucidal effect of a disinfectant on a non-enveloped virus applied onto a surface.Intervirology. 56(4):224-30 2013.
50. Stiles J. Ocular manifestations of feline viral diseases.Veterinary Journal. Aug;201(2):166-73 2014.
51. Wong WT, Kelman M, Ward MP. Surveillance of upper respiratory tract disease in owned cats in Australia, 2009-2012.Preventive Veterinary Medicine. 1;112(1-2):150-52013.

52. Schulz C, Hartmann K, Mueller RS, Helps C, Schulz BS. Sampling sites for detection of feline herpesvirus-1, feline calicivirus and Chlamydia felis in cats with feline upper respiratory tract disease. *Journal of feline Medicine and Surgery*. Feb 6. 2015.
53. Najafi H, Madadgar O, Jamshidi S, Ghalyanchi Langeroudi A, Darzi Lemraski M. Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses. *Veterinary Research Forum*. 1;5(4):255-61.2014.
54. Abente EJ, Sosnovtsev SV, Sandoval-Jaime C, Parra GI, Bok K, Green KY. The feline calicivirus leader of the capsid protein is associated with cytopathic effect. *Journal of Virology*. Mar;87(6):3003-17 2013.
55. Karakasiliotis I, Chaudhry Y, Roberts LO, Goodfellow IG. Feline calicivirus replication: requirement for polypyrimidine tract-binding protein is temperature-dependent. *Journal of General Virology*. Nov;87(Pt 11):3339-47. 2006.
56. Najafi H, Madadgar O, Jamshidi S, Ghalyanchi Langeroudi A, Darzi Lemraski M. Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses. *Veterinary Research Forum*. 5(4):255-61.2014.
57. Monné Rodriguez JM, Soare T, Malbon A, Blundell R, Papoula-Pereira R, Leeming G, Köhler K, Kipar A. Alveolar macrophages are the main target cells in feline calicivirus-associated pneumonia. *Veterinary Journal*. Aug;201(2):156-65.2014.
58. Dawson S, Bennett D, Carter SD, Bennett M, Meanger J, Turner PC, Carter MJ, Milton I, Gaskell RM. Acute arthritis of cats associated with feline calicivirus infection. *Research Veterinary Science*. 56(2):133-43. 1994.

59. Dolieslager SM, Lappin DF, Bennett D, Graham L, Johnston N, Riggio MP The influence of oral bacteria on tissue levels of Toll-like receptor and cytokine mRNAs in feline chronic gingivostomatitis and oral health. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 151(3-4):263-74. 2013.
60. Belgard S, Truyen U, Thibault JC, Sauter-Louis C, Hartmann K. Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and Bartonella henselae in cats with chronic gingivostomatitis. *Berlin Munch Tierarztl Wochenschr*. Sep-Oct;123(9-10):369-76. 2010.
61. Wilkes RP, Kania SA, Tsai YL, Lee PY, Chang HH, Ma LJ, Chang HF, Wang HT Rapid and sensitive detection of Feline immunodeficiency virus using an insulated isothermal PCR-based assay with a point-of-need PCR detection platform. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. Jul;27(4):510-5. 2015.
62. Litster A, Wu CC, Leutenegger CM. Detection of feline upper respiratory tract disease pathogens using a commercially available real-time PCR test. *Veterinary Journal*. Nov;206(2):149-53 2015.
63. Yuan B, Ai CX, Yuan L, Gao W, Hu JP, Chen J, Ren WZ. Preparation of monoclonal antibody of anti-feline calicivirus and establishment of double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay detecting method. *Genet Molecular Research*. Sep 12;13(3):7388-97 2014.
64. Digangi BA, Gray LK, Levy JK, Dubovi EJ, Tucker SJ. Detection of protective antibody titers against feline panleukopenia virus, feline herpesvirus-1, and feline calicivirus in shelter cats using a point-of-care ELISA. *J Feline Medicine Surgery*. Dec;13(12):912-8. 2013.
65. Pesavento PA, MacLachlan NJ, Dillard-Telm L, Grant CK, Hurley KF. Pathologic, immunohistochemical, and electron microscopic findings in naturally occurring virulent systemic feline calicivirus infection in cats. *Veterinary Pathology*. May;41(3):257-63. 2004.

66. Johnson RP, Povey RC. Effect of diet on oral lesions of feline calicivirus infection. *Veterinary Record*. Jan 30;110(5):106-7. 1982.
67. Hennet PR, Camy GA, McGahie DM, Albouy MV. Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Aug;13(8):577-87 2011.
68. Tian J, Zhang X, Wu H, Liu C, Liu J, Hu X, Qu L. Assessment of the IFN- β response to four feline caliciviruses: Infection in CRFK cells. *Infectious Genetics Evolution*. Aug;34:352-60. 2015.
69. Ballin AC, Schulz B, Helps C, Sauter-Louis C, Mueller RS, Hartmann K. Limited efficacy of topical recombinant feline interferon-omega for treatment of cats with acute upper respiratory viral disease. *Veterinary Journal*. Dec;202(3):466-7 2014.
70. Leal RO, Gil S, Brito MT, McGahie D, Niza MM, Tavares L. The use of oral recombinant feline interferon omega in two cats with type II diabetes mellitus and concurrent feline chronic gingivostomatitis syndrome. *Irish Veterinary Journal*. Oct 23;66(1):19 2013.
71. Ohe K, Takahashi T, Hara D, Hara M. Sensitivity of FCV to recombinant feline interferon (rFeIFN). *Veterinary Research Community*. eb;32(2):167-74 2008.
72. Agnew W, Korman R. Pharmacological appetite stimulation: rational choices in the inappetent cat. *Journal of Feline Medicine Surgery*. Sep;16(9):749-56, 2014
73. Möstl K, Egberink H, Addie D, Frymus T, Boucraut-Baralon C, Truyen U, Hartmann K, Lutz H, Gruffydd-Jones T, Radford AD, Lloret A, Pennisi MG, Hosie MJ, Marsilio F, Thiry E, Belák S, Horzinek MC. Prevention of infectious diseases in cat shelters: ABCD guidelines. *Journal of Feline Medicine Surgery*. 2013

74. DiGangi BA, Levy JK, Griffin B, McGorray SP, Dubovi EJ, Dingman PA, Tucker SJ. Prevalence of serum antibody titers against feline panleukopenia virus, feline herpesvirus 1, and feline calicivirus in cats entering a Florida animal shelter. *Journal of American Veterinary Med Association*. Nov 15;241(10):1320-5.2012.
75. Zicola A, Saegerman C, Quatpers D, Viandier J, Thiry E. Feline herpesvirus 1 and feline calicivirus infections in a heterogeneous cat population of a rescue shelter. *Journal Feline Medicine Surgery*. 2009.
76. Jas D, Frances-Duvert V, Vernes D, Guigal PM, Poulet H. Three-year duration of immunity for feline herpesvirus and calicivirus evaluated in a controlled vaccination-challenge laboratory trial. *Veterinary Microbiology*. May 15;177(1-2):123-31 2015.
77. Najafi H, Madadgar O, Jamshidi S, Ghalyanchi Langeroudi A, Darzi Lemraski M. Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses. *Veterinary Research Forum*. 5(4):255-61. 2014.
78. Lesbros C, Martin V, Najbar W, Sanquer A, McGahie D, Eun HM, Gueguen S. Protective Efficacy of the Calicivirus Valency of the Leucofeligen Vaccine against a Virulent Heterologous Challenge in Kittens. *Veterinary Medicine Int*. :232397 ,2013.
79. Bradley A, Kinyon J, Frana T, Bolte D, Hyatt DR, Lappin MR. Efficacy of intranasal administration of a modified live feline herpesvirus 1 and feline calicivirus vaccine against disease caused by *Bordetella bronchiseptica* after experimental challenge. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Sep-Oct;26(5):1121-5. 2012.
80. Jas D, Frances-Duvert V, Vernes D, Guigal PM, Poulet H. Three-year duration of immunity for feline herpesvirus and calicivirus evaluated in a controlled

vaccination-challenge laboratory trial. *Veterinary Microbiol.* May 15;177(1-2):123-31 2015.

81. Sparkes A. Feline vaccination protocols: is a consensus emerging? *Schweiz Arch Tierheilkd.* Mar;152(3):135-40. 2010.
82. Van Houten D., Feline caliciviruses, the feline disease complex and retrovirus infections in the cat. *Tijdschr Diergeneeskd.* Aug 15;135(16):616-7 2010.
83. Digangi BA, Levy JK, Griffin B, Reese MJ, Dingman PA, Tucker SJ, Dubovi EJ. Effects of maternally-derived antibodies on serologic responses to vaccination in kittens. *Journal Feline Medicine and Surgery.* Feb;14(2):118-23. 2012
84. Jas D, Aeberlé C, Lacombe V, Guiot AL, Poulet H. Onset of immunity in kittens after vaccination with a non-adjuvanted vaccine against feline panleucopenia, feline calicivirus and feline herpesvirus. *Veterinary Journal.* Oct;182(1):86-93. 2009.
85. Poulet H, Jas D, Lemeter C, Coupier C, Brunet S. Efficacy of a bivalent inactivated non-adjuvanted feline calicivirus vaccine: relation between in vitro cross-neutralization and heterologous protection in vivo. *Vaccine.* Jul 4;26(29-30):3647-54 2008.
86. Radford AD, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline calicivirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal Feline Medicine and Surgery.* 2009.
87. Möstl K, Egberink H, Addie D, Frymus T, Boucraut-Baralon C, Truyen U, Hartmann K, Lutz H, Gruffydd-Jones T, Radford AD, Lloret A, Pennisi MG, Hosie MJ, Marsilio F, Thiry E, Belák S, Horzinek MC. Prevention of infectious diseases in cat shelters: ABCD guidelines. *Journal Feline Medicine and Surgery* 2013.

88. Battilani M, Vaccari F, Carelle MS, Morandi F, Benazzi C, Kipar A, Dondi F, Scagliarini A. Virulent feline calicivirus disease in a shelter in Italy: a case description. *Research Veterinary Science*. 2013.
89. Schulz BS, Hartmann K, Unterer S, Eichhorn W, Majzoub M, Homeier-Bachmann T, Truyen U, Ellenberger. Two outbreaks of virulent systemic feline calicivirus infection in cats in Germany. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. Aug;95(1):283-90. 2011
90. Radford AD, Gaskell RM. Dealing with a potential case of FCV-associated virulent systemic disease. *Veterinary Record*. Jun 4;168(22):585-6 2011.
91. Reynolds BS, Poulet H, Pingret JL, Jas D, Brunet S, Lemeter C, Etievant M, Boucraut-Baralon C. A nosocomial outbreak of feline calicivirus associated virulent systemic disease in France. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Aug;11(8):633-44 2009.
92. Rong S, Slade D, Floyd-Hawkins K, Wheeler D. Characterization of a highly virulent feline calicivirus and attenuation of this virus. *Virus Research*. Dec;122(1-2):95-108. 2006.
93. Foley J, Hurley K, Pesavento PA, Poland A, Pedersen NC. Virulent systemic feline calicivirus infection: local cytokine modulation and contribution of viral mutants. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Feb;8(1):55-61 2006.
94. Tajima T, Takeda Y, Tohya Y, Sugii S. Reactivities of feline calicivirus field isolates with monoclonal antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Veterinary Medicine Science*. Jun;60(6):753-5. 1998.
95. McArdle F, Dawson S, Carter MJ, Milton ID, Turner PC, Meanger J, Bennett M, Gaskell RM. Feline calicivirus strain differentiation using monoclonal antibody

analysis in an enzyme-linked immuno-flow-assay. *Veterinary Microbiology*. Aug;51(3-4):197-206.1996.

96. Tajima T, Yoshizaki S, Nakata E, Tohya Y, Ishiguro S, Fujikawa Y, Sugii S. Production of a monoclonal antibody reacted broadly with feline calicivirus field isolates. *Journal of Veterinary Medicine Science*. Feb;60(2):155-60.1998.
104. Schulz C, Hartmann K, Mueller RS, Helps C, Schulz BS. Sampling sites for detection of feline herpesvirus-1, feline calicivirus and *Chlamydia felis* in cats with feline upper respiratory tract disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2015.
105. Ramsey DT. Feline chlamydia and calicivirus infections. *Veterinary Clinics North America Small Animal Practice*. 2000.
106. Mencke N, Vobis M, Mehlhorn H, D Haese J, Rehagen M, Mangold-Gehring S, Truyen U. Transmission of feline calicivirus via the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Parasitology Research*. Jul;105(1):185-92009.
107. Johnson RP, Povey RC. Feline calicivirus infection in kittens borne by cats persistently infected with the virus. *Research Veterinary Science*. Jul;37(1):114-9.1984
108. Radford AD, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline calicivirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009
109. AD, Coyne KP, Dawson S, Porter CJ, Gaskell RM. Feline calicivirus. *Veterinary Research*. 2007

110. KP, Dawson S, Radford AD, Cripps PJ, Porter CJ, McCracken CM, Gaskell RM. Long-term analysis of feline calicivirus prevalence and viral shedding patterns in naturally infected colonies of domestic cats. *Veterinary Microbiology*. Nov 26;118(1-2):12-25. 2006
111. AD, Bennett M, McArdle F, Dawson S, Turner PC, Williams RA, Glenn MA, Gaskell RM. Quasispecies evolution of a hypervariable region of the feline calicivirus capsid gene in cell culture and persistently infected cats. *Veterinary Microbiology*. Sep 1;69(1-2):67-8. 1999
112. LC, Johnson RP, Seal BS Phenotypic and genotypic variation of feline calicivirus during persistent infection of cats. *Veterinary Microbiology*. Jan 16;59(2-3):229-36.1998
- 113.Dick CP, Johnson RP, Yamashiro S. Sites of persistence of feline calicivirus. *Research Veterinary Science*. Nov;47(3):367-73. 1989.
- 114.Johnson RP, Povey RC. Feline calicivirus infection in kittens borne by cats persistently infected with the virus. *Research Veterinary Science*. Jul;37(1):114-9. 1984.
- 115.Agnew W, Korman R. Pharmacological appetite stimulation: rational choices in the inappetent cat. *Journal of Feline Medicine Surgery*. Sep;16(9):749-56.2014.
- 116.Perea SC.Critical care nutrition for feline patients.*Top Companion Animal Medicine*. Nov;23(4):207-15 2008.
117. DL. Chan., The Inappetent Hospitalised Cat: clinical approach to maximising nutritional support. *Journal of Feline Medicine Surgery*. Nov;11(11):925-332009.
- 118.Crowe DT Jr, Devey JJ. Esophagostomy tubes for feeding and decompression: clinical experience in 29 small animal patients. *Journal of Feline Medicine Surgery*. Sep-Oct;33(5):393-403.1997.

2.2.-HERPESVIRUS FELINO

2.2.1-HERPESVIRUS FELINO.

EL VIRUS

2.2.1.- EL VIRUS

El herpesvirus felino¹ de tipo uno es el agente que produce la rinotraqueítis en el gato y tiene una amplia distribución mundial.

El virus pertenece a la familia de los Herpesvirus^{1,2}, subfamilia Alphaherpesvirus, del género Varicellovirus. Aunque sólo se describe un serotipo la virulencia puede diferir según las diferentes cadenas virales¹.

El FHV-1 es el típico Herpesvirus^{5,6} que contiene una doble cadena de ADN envuelta en una cápside helicosaédrica rodeada por un tegumento proteinácea y una envoltura fosfolípida con al menos 10 diferentes glicoproteínas. Aunque solo se ha descrito un serotipo.

El FHV-1 crece en las células epiteliales conjuntivales y del tracto respiratorio superior así como el tejido neuronal. La infección neuronal⁷ capacita al virus para establecerse a largo plazo de manera latente tras la infección primaria. El FHV-1 está relacionado antigénicamente con el Herpesvirus canino aunque no se conoce reacción cruzada entre especies.

El virus se inactiva^{2,3} en el plazo de tres horas a una temperatura ambiente de 37 °C y es susceptible frente a los desinfectantes comerciales más comunes, antisépticos y detergentes. A bajas temperaturas⁴ el virus ha mostrado mantenerse infectivo durante cinco meses (154 días a 4°C) aunque su supervivencia es más corta a temperatura es más altas (33 días a 25°C y 4-5 minutos a 56°C).

2.2.2-HERPESVIRUS FELINO. **EPIDEMIOLOGÍA**

2.2.2.- EPIDEMIOLOGÍA

El gato doméstico es el principal hospedador del FHV1^{1,2,3} pero el virus ha sido aislado incluso de otros felinos, leones y chimpancés detectándose también anticuerpos en pumas aunque no hay evidencia de infección en humanos.

Tras una primera infección aguda por FHV-1 es frecuente que se desarrolle una infección latente³ y crónica con reactivaciones intermitentes que permiten la diseminación del virus a través de las secreciones nasales y conjuntivales^{2,3}.

Las principales vías de transmisión del virus son a través de gatos infectados de manera aguda^{1,2} y de gatos infectados de modo crónico pero que sufren reactivaciones del virus, sin embargo se sabe que la contaminación del ambiente no es una vía de transmisión primaria^{3,4} salvo en lugares en los que hay una alta densidad poblacional de gatos o un contacto muy directo ya que el volumen tidal de los gatos no es suficiente para producir aerosoles con partículas virales que sean suficientemente infectivos³.

No se ha demostrado que la vía transplacentaria^{2,4} sea una posible vía de transmisión en condiciones de campo. Las hembras latentemente infectadas pueden transmitir FHV-1 a su camada a través del parto y la lactancia que son momentos típicos de estrés que acaban desembocando en la reactivación del virus y su diseminación. Los cachorros⁵ pueden además adquirir ese FHV-1 a una edad muy temprana incluso antes de la vacunación^{3,4,6} dependiendo de la cantidad de anticuerpos maternos que hayan captado durante la lactancia de modo que si hay una correcta tasa de anticuerpos los cachorros dispondrán de una correcta inmunidad³ contra la enfermedad y desarrollarán una enfermedad subclínica^{4,6} que desembocará en un periodo de latencia mientras que la ausencia de suficientes anticuerpos maternos puede desembocar en una enfermedad clínica.

Nuestras manos en la consulta^{1,2,3} y los utensilios que se emplean en hospitalización, comederos, bebederos, mantas etc, pueden actuar como fómites ya que el virus sobrevive fácilmente en el medio ambiente hasta 5 meses^{2,3} a bajas temperaturas y hasta 30 días a 25 °C, gracias a la cápsula que posee. Sin embargo es sensible^{1,2} a la mayoría de antisépticos, desinfectantes y detergentes a 37°C durante un periodo 3 horas.

En poblaciones pequeñas con un correcto estado sanitario la prevalencia^{1,2,3,4,6} de la diseminación del virus puede ser inferior al 1 % mientras que en poblaciones más amplias especialmente cuando hay una enfermedad clínica^{4,6} presente la prevalencia puede ser de hasta un 10-20% .En los criadores^{1,2} el riesgo de contagio es más alto de modo que sólo con un 4% de gatos que entren en el criadero diseminando partículas virales, el 50% de los gatos presentes pueden llegar a excretar el virus una semana más tarde.

La excreción viral^{3,6} comienza aproximadamente 24 horas tras la infección aguda y dura entre 1 y 3 semanas, y en el caso de las reactivaciones de la enfermedad crónica pueden excretarse partículas virales a partir de los 10 días tras la reactivación.

El virus se disemina a través de los nervios^{1,2,3} llegando a las neuronas, manteniéndose de forma latente fundamentalmente en el ganglio trigémino ² donde se mantiene como ADN genómico sin que induzca una respuesta inmunitaria en el hospedador.

Se ha confirmado que el virus puede permanecer latente en los bulbos olfatorios, el quiasma y nervio óptico, y la córnea ⁵.

2.2.3-HERPESVIRUS FELINO.

PATOGENIA

2.2.3.- PATOGENIA

El virus penetra ^{1,2,3,4,6} vía nasal, oral y conjuntival causando una infección de carácter lítico del epitelio nasal con diseminación al saco conjuntival, faringe, tráquea, bronquios y bronquiolos.

Las lesiones se caracterizan^{3,6} por una necrosis multifocal del epitelio con infiltración e inflamación con prevalencia de neutrófilos.

De modo excepcional puede observarse una viremia transitoria^{1,2} asociada a un aumento de las líneas mononucleares tras infecciones naturales especialmente neonatos y pacientes hipotérmico como consecuencia de que la replicación del virus generalmente se lleva a cabo en los tejidos con temperatura más baja.

La excreción² del virus comienza tan pronto pasan las primeras 24 horas tras la infección y termina entre 1 y 3 semanas tras la primo infección. La enfermedad aguda ^{1,2,3,4} se resuelve en el plazo de una a dos semanas y algunos animales pueden desarrollar lesiones de tipo crónico a nivel del tracto respiratorio superior y tejido ocular.

Durante la infección el virus se disemina a través de fibras nerviosas de tipo sensitivo llegando a las neuronas especialmente a nivel del ganglio trigémino ² que es el principal lugar donde el virus permanece latente^{1,2,3}. Casi todos los gatos que experimentan una infección primaria terminan siendo portadores crónicos latentes del virus ⁶.

No existen métodos de diagnóstico directo para identificar a los individuos latentes debido a que el ADN del virus persiste en el tejido neuronal en ausencia de replicación del virus en este tejido ^{5,6}.

Los bulbos olfatorios^{1,2,4}, el quiasma óptico, el nervio óptico y la córnea son lugares en los que se ha confirmado que el virus puede permanecer latente.

La reactivación y la diseminación del virus puede ser inducida experimentalmente⁵ mediante la administración de glucocorticoides en aproximadamente el 70% de los gatos,

otros factores estresantes que pueden causar la reactivación incluyen la lactancia (40%), mudanzas del territorio (18%) etc....

Algunos gatos adultos^{3,4,6} pueden mostrar lesiones agudas al momento de la reactivación del virus lo que se considera un recrudecimiento de la enfermedad.

La conjuntivitis^{7,13} puede ser asociada a úlceras corneales que pueden desembocar en un secuestro corneal y las queratitis estromales son secundarias a una reacción inmunomediada debido a la presencia del virus en el epitelio o el estroma corneal y en algunos casos el daño de los cornetes nasales en la enfermedad aguda puede predisponer a algunos casos al desarrollo de rinitis crónica^{5,6}.

Veinticuatro horas tras el comienzo^{15,25} de la infección aguda comienza la excreción viral y dura entre 1 y 3 semanas, sin embargo en el caso de infecciones crónicas en las que tiene lugar una reactivación del virus, éste se excreta entre 1 y 10 días después^{4,6}.

2.2.4-HERPESVIRUS FELINO.

SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

2.2.4.- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

La infección por HVF-1 produce típicamente^{6,11,12} una enfermedad de tracto respiratorio superior y enfermedad ocular que puede ser particularmente severa en gatitos jóvenes.

La replicación viral causa la erosión y ulceración de la superficie mucosa produciendo rinitis y conjuntivitis y ocasionalmente úlceras corneales principalmente úlceras dendríticas^{1,2} que son consideradas como un signo clínico patognomónico de la infección.

Figura 2.2.4.1-2: Conjuntivitis, hiperemia y edema conjuntival (Foto B. Unzeta)

Otros signos típicos^{6,22,24} de la infección por herpes incluyen pirexia, depresión y anorexia, descarga serosanguinolenta a nivel ocular y nasal, hiperemia conjuntival (Figura 2.2.4.1) , ruidos nasales y menos frecuentemente salivación y tos.

Las infecciones bacterianas^{6,22,26} de tipo secundario son causas frecuentes de presencia de secreción mucosa con tendencia a convertirse en mucopurulenta (Figura 2.2.4.3-4) y en algunos gatitos susceptibles puede desencadenar en un proceso más grave como una bronconeumonía primaria² que puede provocar signos sistémicos e incluso la muerte.

Figura 2.2.4.3-4: Conjuntivitis mucopurulenta. Fotos cortesía Colonia del Parque del Buen Retiro.

Otros signos clínicos menos frecuentes asociados con el HVR-1 son úlceras y dermatitis además de signos neurológicos y también podemos encontrar abortos como único signo clínico ^{2,5}.

Tras la reactivación y recrudesencia de la enfermedad algunos gatos pueden mostrar una enfermedad de tipo citolítico como se describe anteriormente, otros pueden mostrar un proceso ocular de tipo crónico inmunomediado en respuesta a la presencia del virus.

Hay fuertes evidencias que sugieren que la queratitis^{7,13,14} de tipo estromal asociada al edema corneal y los infiltrados de tipo inflamatorio y la devascularización y eventualmente la ceguera es un ejemplo del mecanismo de la enfermedad^{25,27}.

Los secuestros corneales (Figura 2.2.4.5) y las queratitis eosinofílicas^{7,8} en gatos se han relacionado con la presencia de ese FHV-1 en la córnea y/o en sangre en algunos gatos afectados. No obstante no puede establecerse una relación causal final desde el momento en el que algunos de estos gatos son negativos a FHV-1 pero se ha detectado material genético FHV-1 en el humor acuoso en gatos que sufren uveítis.

Figura 2.2.4.5: Secuestro corneal (Foto: B. Unzeta)

La rinosinusitis crónica^{6,11,12} (Figura 2.2.4.6) es una causa frecuente de ruidos nasales y descarga nasal en gatos que ha sido asociada a la infección por FHV-1 encontrándose material genético en algunos gatos afectados aunque también ha sido hallado en las células del epitelio respiratorio de gatos control sin signos clínicos.

Figura 2.2.4.6: Rinosinusitis. Imagen cortesía de la colonia del Cementerio de la Sacramental.

Las alteraciones corneales producidas obedecen a dos mecanismos diferentes:

- 1- En primer lugar, las úlceras corneales^{7,11,12} son producidas por el efecto del virus en el epitelio corneal apareciendo unas lesiones características, las úlceras dendríticas (Figura 2.2.4.7). Estas úlceras pueden tener una apariencia leve y dado que estas lesiones epiteliales generalmente no profundizan^{15,25}, su identificación se hace difícil sin el uso de colorantes vitales que las pongan de manifiesto, como el rosa de Bengala⁷. Durante la infección ocular primaria, las úlceras dendríticas son pequeñas y numerosas; estas lesiones reciben el nombre de micro dendritas²⁵.

Figura 2.2.4.7: Úlceras dendríticas (Foto: B. Unzeta)

- 2- El herpesvirus felino tipo 1 también puede producir daños en el estroma corneal ^{14,27} debido a la replicación directa del virus y por una disminución de la respuesta inmune local, que permite que el virus pueda acceder al estroma corneal. Las úlceras corneales profundas a veces están asociadas a la infección del FHV-1, sobretodo en gatos jóvenes^{14,25} pudiendo llegar en muchos casos a provocar la perforación (Figura 2.2.4.8) y pérdida del globo ocular y la consiguiente atrofia del mismo, en cambio las úlceras colagenasas por la pérdida de colágeno están relacionadas con una infección bacteriana ⁶ concomitante (*Chlamydomphyla felis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma spp*, *Staphilococcus spp.*, *E coli*) y también calicivirus.

Figura 2.2.4.8: Perforación ocular. Imagen cortesía del cementerio de la Sacramental.

En animales jóvenes, el origen de una infección corneal^{22,24,25} es la extensión de una infección primaria conjuntival, en cambio en adultos se debe a la reactivación del virus que se mantiene en estado latente⁵ generalmente en los ganglios sensoriales. La reactivación del virus y la aparición de los signos clínicos oculares se deben a múltiples causas tanto endógenas como exógenas. Dentro de las causas endógenas podemos destacar el estrés, y dentro de las exógenas, la administración de corticosteroides.

Los signos clínicos^{7,14} de la queratitis herpética dependen de la cronicidad y de la profundidad de la infección.

Las queratitis dendríticas¹³ agudas suelen estar acompañadas de conjuntivitis de leves a moderadas, blefaroespasma y normalmente de descarga ocular de serosa a mucopurulenta.

En los casos crónicos^{6,9} el estroma corneal puede estar ligeramente edematoso en el área de la lesión epitelial, pudiendo aparecer también áreas de infiltración celular y de vascularización corneal superficial.

Figura 2.2.4.9: Secuestro corneal y sinequia anteroposterior (Foto: B. Unzeta)

A veces, la queratitis estromal por herpesvirus produce una cicatriz corneal ⁸ (Figura 2.2.4.9) que puede disminuir la visión y desembocar en una uveítis¹¹ estromal anterior permanente ya que no suelen responder de un modo efectivo a ningún tratamiento y pueden ser unilaterales o bilaterales e incluso desembocar en dos lesiones patognomónicas como son un simbléfaron (Figura 2.2.4.10-11)^{2,3} (es la adhesión de ambas conjuntivas palpebrales) o un pterigion (adhesión de la conjuntiva bulbar y la córnea).

Figura 2.2.4.10-11: simbléfaron y pterigion (Foto: B. Unzeta)

Los signos respiratorios suelen estar ausentes^{6,11,12}. Estos se presentan en infecciones agudas por herpesvirus en animales jóvenes, cuando entran en contacto por primera vez con el virus.

El diagnóstico^{13,14} de queratitis por herpesvirus puede realizarse en base a los signos clínicos. La aplicación de Rosa de Bengala nos puede ayudar a identificar las úlceras dendríticas que son insuficientemente profundas para teñirse con fluoresceína. La presencia de lesiones dendríticas es considerada patognomónicas^{6,11,12} de la infección por FHV-1. Para confirmar la presencia del virus se requiere la detección laboratorial del antígeno vírico, sin embargo, demostrar su presencia es difícil^{4,6,14}.

Actualmente, hay estudios en los que se ha demostrado la presencia del virus mediante PCR^{16,27,28}, sin embargo mediante este método se ha detectado la presencia del virus también en córneas normales, aunque el porcentaje de aparición del virus es mucho menor en animales sanos.

La respuesta al tratamiento en casos de queratitis por FHV-1 es impredecible. Las queratitis epiteliales ^{8,9} agudas tienen mejor pronóstico, sin embargo, con frecuencia no responden a la administración de antivirales oftálmicos^{18,19,20}. En muchos casos es necesaria la administración de antibióticos como profilaxis, para evitar infecciones bacterianas secundarias. El tratamiento debe durar al menos dos semanas³³, o hasta que los signos clínicos desaparezcan, pero nunca por un periodo de tiempo inferior a una semana^{33,34}. La respuesta a los antivirales^{35,38} (idoxuridina, aciclovir) en casos de queratitis estromal suele ser pobre. Los corticoides pueden estar indicados para disminuir la respuesta inmunológica que se produce en la queratitis, pero a la vez pueden agravar la infección^{637,38,39}, así como estimular la transición de la queratitis epitelial a estromal. La supresión de la respuesta inmune local hace que el virus pueda acceder al estroma corneal, ya que la queratitis estromal se produce como consecuencia de una respuesta inmune al antígeno vírico^{38,39}. Por lo tanto, los corticosteroides pueden estar indicados en casos severos, pero no deben ser administrados sin la aplicación concomitante de antivirales.

En los casos en los que el cuadro ocular provocado por el herpes se cronifica, las úlceras se convierten en indolentes desarrollándose un secuestro corneal en la zona de la úlcera.

2.2.5-HERPESVIRUS FELINO.

DIAGNÓSTICO

2.2.5.-DIAGNÓSTICO

La mejor manera para llegar a un diagnóstico de herpesvirus felino es demostrar un cuadro clínico compatible (Figuras 2.2.5.1-2). Las úlceras dendríticas, el simbléfaron ^{2,6} o el pterigion son hallazgos muy específicos, pero la simple tinción mediante Rosa de Bengala puede ser suficiente para teñir y evidenciar un epitelio ocular dañado. En ocasiones se puede hacer una citología mediante un raspado conjuntival que evidencie las inclusiones intranucleares de las células epiteliales aunque son difíciles de visualizar.

Figura 2.2.5.1: Úlcera corneal de tipo dendrítico característica de infección por herpesvirus y secuestro corneal (Foto: B. Unzeta).

Figura 2.2.5.2: Perforación de globo ocular (Foto: B. Unzeta).

La PCR es el mejor método ⁸ de detección del herpesvirus felino tipo 1 en material biológico conjuntival, corneal, en hisopos tomados de la orofaringe, humor acuoso, secuestros corneales, sangre o biopsias. El aislamiento del virus ha perdido interés pero aún se considera un método válido utilizado en diferentes laboratorios. La sensibilidad y la especificidad de la PCR son buenas pero pueden diferir debido a que no hay un consenso entre los diferentes laboratorios.

El valor predictivo positivo para la infección clínica es bajo ya que muchos gatos dan un resultado positivo al test sin que el cuadro clínico esté verdaderamente causado por el herpesvirus y no identifica entre el material genético de microorganismos vivos y

mueritos. Además de esto, las técnicas de PCR detectan tanto material genético del virus in vivo como el de las cepas vacunales sin llegar a saber hasta cuánto tiempo puede ser un animal positivo tras la vacunación y por lo tanto si el resultado positivo se debe o no a la vacuna o a una infección de campo .

No obstante cuando se realiza una PCR cuantitativa en tiempo real ^{10,11} el material genético detectado puede ofrecer información adicional de importancia etiológica. Cuando se detectan grandes cantidades tanto en secreciones nasales como lagrimales, sugiere que existe una replicación activa y de este modo el virus se encuentra implicado en los signos clínicos, pero si por el contrario se aprecia un bajo número de copias virales en los fragmentos corneales, indica que la infección posiblemente es latente.

Además, el diagnóstico molecular puede ser útil para los veterinarios clínicos debido a que el uso de fluoresceína no interfiere con la especificidad del test y las muestras pueden ser mantenidas durante varios días a temperatura ambiente ¹¹.

Esto además permite la detección simultánea en la misma muestra de otros patógenos felinos frecuentemente implicados en la enfermedad respiratoria y ocular especialmente *Chlamidiophila felis* y menos frecuentemente calicivirus felino.

Aislamiento del virus

Si la PCR no está disponible, el aislamiento del virus es un método alternativo pero presenta una buena sensibilidad para la enfermedad aguda y baja para la enfermedad crónica, y en los últimos estudios en animales portadores asintomáticos ^{2,8,10} ha demostrado tener un bajo valor predictivo positivo y negativo.

Las muestras deben ser recogidas antes de la aplicación de la fluoresceína o el Rosa de bengala ya que puede inhibir la replicación viral en cultivos celulares (Storey 2002) debiendo ser enviadas rápidamente al laboratorio de manera refrigerada.

En el caso de los portadores asintomáticos también ha demostrado ser una técnica con un bajo valor predictivo positivo y negativo.

Inmunofluorescencia

Las proteínas específicas del herpesvirus pueden ser detectadas mediante inmunofluorescencia en muestras o citologías conjuntivales y corneales ^{8,11} y del mismo modo que con el aislamiento del virus, la aplicación de rosa de bengala o fluoresceína debe de ser evitada antes de la toma de la muestra ya que puede arrojar falsos positivos e interferir con la interpretación del test.

Se ha demostrado que la inmunofluorescencia puede ser menos sensible que el aislamiento viral y la PCR especialmente en infecciones crónicas ^{8,12}.

Serología

Se pueden detectar anticuerpos específicos en el suero mediante técnicas de ELISA a partir de humor acuoso, suero y líquido cerebroespinal ^{2,11}. La seroprevalencia es muy alta en gatos infectados de forma natural o vacunados ya que la presencia de anticuerpos no se relaciona con la enfermedad ni con una infección activa por lo que el valor predictivo positivo de esta prueba es muy bajo. Es más, la detección de anticuerpos no permite la diferenciación entre animales infectados y animales vacunados.

Los anticuerpos neutralizantes son detectables a partir de los 20 a 30 días ^{2,10} después de la primera infección y los títulos de anticuerpos pueden ser bajos en animales aunque padezcan enfermedad aguda o crónica. Los gatos con títulos persistentemente altos de anticuerpos frente a FHV-1 se deben considerar altamente sospechosos de ser portadores crónicos.

2.2.6.-HERPESVIRUS FELINO.

TRATAMIENTO

2.2.6.- TRATAMIENTO

El tratamiento de soporte empleado^{18,19} en la infección por FHV-1 consiste en el restablecimiento de los fluidos, electrolitos y el equilibrio ácido-base preferiblemente mediante la administración intravenosa (Figura 2.2.6.1) ¹⁰.

El aporte calórico¹⁹ es extremadamente importante ya que muchos gatos con FHV-1 no son capaces de comer debido a la incapacidad para poder oler debido a la congestión nasal o debido a las úlceras orales^{22,23}. Es preferible la comida húmeda para minimizar el dolor y puede ser calentada para incrementar el aroma.

Los estimulantes del apetito como la ciproheptadina ^{13,14} o la mirtazapina aumentan las posibilidades de éxito pero si el gato no quiere comer durante más de tres días es indispensable la colocación de una sonda de alimentación esofágica durante el tiempo que sea necesario.

Se debe utilizar antibioterapia^{33,34,35} de amplio espectro para tratar todos los posibles agentes contaminantes a nivel del tracto respiratorio superior y prevenir una infección bacteriana de tipo secundario.

Puede ser necesario hacer lavados nasales mediante ¹³ la utilización de solución salina y deben de ser tratados con mucolíticos^{20,33} para favorecer la expulsión y fluidificación del moco, así como la utilización de nebulizadores para prevenir la deshidratación de las vías respiratorias y favorecer la expulsión de las secreciones. Los aerosoles^{1,2,33} se hacen con un nebulizador y una cámara de plástico en la que introducir al gato para lo que debe de ser suficientemente amplia como para no suponer un estrés añadido al animal. En el nebulizador se preparan 0.25 ml de salbutamol/gato + gentamicina 7 mg/kg + SSF y se aplican mediante aerosol^{2,20}.

Actualmente los fármacos antivirales ¹⁰ de los que disponemos son todos de uso humano por lo que mediante su uso tópico en colirio minimizamos los efectos secundarios pero deben tenerse en cuenta los riesgos en caso de tratarse sistémicamente. Actualmente el

antiviral en colirio recomendado es el ganciclovir y el cidofovir al 0.2 % y por vía oral el famciclovir ¹⁴ (1/4 de comprimido 125 mg/PO/12 h)

La lisina disminuye ^{8,13,14} la replicación viral ya que compite con el virus por la arginina disminuyendo la secreción viral, las recaídas y la severidad de los signos clínicos por parte de los gatos con infección latente. Si se administra con la comida se minimizan los efectos secundarios a nivel gastrointestinal. Se han realizado estudios en los que se ha administrado lisina en albergues y criaderos de forma preventiva³⁷ pero se ha demostrado que el alto nivel de estrés hace que no sea efectivo como tratamiento preventivo.

El desbridamiento de las úlceras ^{12,14} corneales en los gatos con un bastoncillo de algodón puede ser tenido en cuenta pero es importante que no se realice una queratotomía en rejilla^{40,41,42} en úlceras crónicas que no cicatrizan ya que tiene un elevado riesgo de inducir la formación de un secuestro corneal.

El uso de AINES ^{10,13} tópicos o sistémicos puede ayudar a disminuir el dolor y por lo tanto mejorar los signos clínicos.

En el caso de las conjuntivitis crónicas recurrentes se ha demostrado que aplicar una vacuna viva modificada intranasal⁴⁰ frente a herpesvirus puede aumentar la inmunidad a nivel local.

En el caso de las úlceras más complicadas y profundas se recomienda utilizar mediación tópica ^{8, 11} en forma de colirio teniendo en cuenta las siguientes consideraciones^{1,2,3}:

- Primero ha de realizarse una correcta limpieza ocular para aplicar a continuación el tratamiento.
- Se aplica una gota de cada tratamiento esperando 5 minutos entre una y otra.
- Si no se pueden aplicar todos los tratamientos es preferible que se apliquen en forma de pomada que en colirio.

- Es preferible destinar los colirios para el día y las pomadas para la noche ya que dificultan la visión y son más molestas.
- Es preferible aumentar el número de administraciones ¹³ y no el número de gotas o producto empleado.
- Es importante mantener el tratamiento varios días después de la mejoría de los signos clínicos.

El tratamiento antibiótico tópico ^{8,12} ha de realizarse en base a un cultivo con antibiograma y un antibiótico sistémico en casos de endoftalmitis o perforación ocular.

Se recomienda también el uso de anticolinérgicos como la N- acetilcisteína^{37,38,39} (6-8 aplicaciones/24 h) para frenar la destrucción del tejido ¹⁴ principalmente durante las primeras 48-72 h, suero autólogo hasta 5 veces al día para favorecer la cicatrización, lisina 500 mg/12 h y atropina al 1 % /8 h/3-4 días para el dolor.

Resumen de los fármacos utilizados como parte del tratamiento del FHV-1. (Manual de enfermedades infecciosas. Ed Servet. Palmero M, Carballés V)

FARMACO	DOSIS Y VIA	EFICACIA IN VIVO	EFICACIA IN VITRO	COMENTARIOS
TRIFLURIDINA	Tópica Cada 24 h el 1er día y cada 4 los sig.	Excelente	No determinada	Tto de elección en procesos oculares Posibles efectos secundarios tópicos y sistémicos. Retirado del mercado
VIRBAGEN OMEGA	Sistémica 1MU/Kg/SC /24-48 h	Si	No determinada	En gatos Uso combinado con lisina en

TESIS DOCTORAL BEATRIZ UNZETA CONDE
FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD DE LEON

	Oral: 50.000- 100.000 U/d Colirio: 0.5 ml vial 10 MU + 9.5 ml SSF /5 horas/15 d			infecciones crónicas
INTERFERON ALFA	5-35 u/d	Si	Si	Menor actividad que el felino Uso combinado con lisina
L- LYSINA	250- 500mg/12 h	Si	Si	Seguro Reduce la secreción viral via ocular en infección latente Administrar con comida
IDOXURIDINA	Tópico/2-4 h	Excelente	No determinada	Difícil de conseguir
GANCICLOVIR	Tópico/4-8 h	Excelente	No determinada	En casos agudos
CIDOFOVIR	Tópico al 0.2 %/12 h	Excelente	No determinada	
FAMCICLOVIR	Oral ¼ /gato/12h	Muy buena	Pendiente de estudio	En casos crónicos
ACICLOVIR	Tópico y oral	Baja	Alguna	El de menor efecto de todos
DOXICICLINA	Oral 10/mg/kg/24 h			Antibiótico de elección

AZITROMICINA	Oral 5 mg/kg/24 h			Antibiótico efectivo
AMOXI/CLAVUL ANICO	Oral 10-25 mg/kg/12 h			Antibiótico efectivo
TOBRAMICINA	Tópico/8 h			Conjuntivitis leves
CLORAMFENIC OL	Tópico/8 h			Conjuntivitis leves
AUREOMICINA	Tópico/8 h			Conjuntivitis leves
CIPROFLOXACI NO	Tópico/8 h			Úlceras complicadas
NEOMICINA/POL IMIXINAB/GRAM ICIDINA	Tópico/8 h			Úlceras complicadas
MIANSERINA	Oral 1 mg/kg/12 h			Estimulante del apetito
CIPROHEPTADI NA	Oral 2-4 mg/ gato/12 h			Estimulante del apetito
MIRTAZAPINA	Oral ¼ /72 h			Estimulante del apetito
SOL. DE FENILEFRINA AL 2.5 %	1 gota en cada orificio nasal/24 h/7 días			Descongestionante nasal

Figura 2.2.6.1: Listado de tratamientos disponibles para el tratamiento de herpesvirus.
Imagen tomada del libro “Manual de enfermedades infecciosas felinas” Palmero, V.,
Carballés, V. Ed. Servet 2010.

2.2.7.- HERPESVIRUS FELINO.
INMUNIDAD, PREVENCIÓN Y
CONTROL

2.2.7.- INMUNIDAD, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los cachorros que reciben los anticuerpos maternos durante las primeras semanas de sus vidas (entre 2 y 10 semanas), ¹⁴ se encuentran protegidos frente a la enfermedad, aunque a veces éstos no son suficientemente efectivos. No obstante un estudio más reciente constató que en aproximadamente el 25% de los gatitos a las 6 semanas de edad, el título de MDA era nulo ^{1,2,3,4}.

Tras una infección natural ^{1,2} no se induce una inmunidad suficiente por lo que esta respuesta inmunitaria no será efectiva frente a la infección aunque protegerá de la enfermedad minimizando los signos clínicos tras las reinfecciones sólo 150 días después de la infección primaria^{2,4}. Los títulos de anticuerpos inducidos mediante infección natural son a menudo bajos y crecen lentamente, pudiendo todavía estar ausente 40 días^{1,2,6} después de la infección para proteger después contra la infección aguda.

Las glicoproteínas que se encuentran en la membrana del herpesvirus son importantes en la inducción de la inmunidad ya que tras la primera infección inducen el desarrollo de anticuerpos frente al virus^{1,2}.

Además de esto la inmunidad celular juega un importante papel en la protección del animal desde el punto en que la ausencia de anticuerpos detectables en el suero en animales vacunados no necesariamente indica que el gato sea susceptible a la enfermedad ^{16,17}. Aunque existe una correlación general entre la presencia de anticuerpos frente a HVF y la protección contra los signos clínicos no existe ningún análisis que permita predecir el grado de protección en determinados individuos.

Debido a que el HVF es un patógeno del tracto respiratorio superior^{15,16} la inmunidad humoral y celular a nivel de la mucosa respiratoria es importante de tal modo que diversos estudios con vacunas intranasales han demostrado beneficios clínicos incluso a los 2-6 días después de la vacunación ^{2,8,15,16}.

La ABCD^{14,15} (European Advisory Board on Cat Diseases) recomienda que todos los gatitos deben ser vacunados contra el HFV-1 para que se estimule una correcta inmunidad

de base humoral y celular y llegando a una cobertura de protección frente a la enfermedad cercana al 90 % según sea el estado general del gato y minimizando la excreción del virus. La vacunación protege ⁸ del desarrollo de los signos clínicos y disminuye la posterior secreción de partículas virales pero no protege de la infección.

Existen dos tipos de vacunas: una inactivada (muerta) y otra atenuada (viva).

- Las vacunas vivas atenuadas ^{16,17} tienen un cierto potencial patogénico aunque si se administran correctamente rara vez pueden provocar la enfermedad y producen una correcta inmunidad más rápidamente que las vacunas inactivadas. Existe una vacuna viva modificada de administración tópica^{1,2} que disminuye el riesgo de padecer una infección de las vías respiratorias altas ya que estimula la inmunidad celular a nivel local disminuyendo los signos clínicos en aquellos pacientes infectados de manera crónica. La pauta de administración consiste en 1 gota de vacuna en cada ojo^{1,2} y el resto en la nariz, obteniéndose una respuesta clínica en el plazo de 10-15 días ya que el volumen de la descarga y los estornudos disminuyen considerablemente. Si no se obtiene la respuesta esperada, algunos gatos necesitan una segunda dosis² a los 30 días de la primera. Es importante destacar que los portadores crónicos no dejen de serlo por usar esta vacuna. Algunos estudios han demostrado que esta vacuna es efectiva tanto frente a herpesvirus como frente a calicivirus³.

La vacunación intranasal presenta varias ventajas^{1,2} frente a la parenteral ya que proporciona una rápida protección en 24-48 horas, no interfiere con los anticuerpos maternos circulantes, estimulando la inmunidad local a nivel de la cavidad nasal que es el principal lugar de asiento de la enfermedad. Además de esto, con la vacunación parenteral³, se producen altos títulos de anticuerpos pero su capacidad para estimular la inmunidad local es limitada y en gatitos menor de 9-10 semanas los anticuerpos maternos pueden interferir con la vacunación.

- Las vacunas inactivadas ¹⁷ son mucho más seguras en individuos en los que no conocemos con exactitud su estado general de salud, gatitos, hembras gestantes y

animales inmunodeprimidos aunque proporcionan una inmunidad mucho más lenta.

Con respecto al protocolo vacunal^{1,23,24} de los gatitos y teniendo en cuenta que la inmunidad materna puede interferir con la respuesta individual a la vacunación es recomendable esperar hacia las nueve^{2,24} semanas de vida para empezar con la primovacuna. La siguiente revacunación tiene lugar dos o cuatro semanas más tarde siempre y cuando haya una última dosis que se ponga hacia las 12 semanas de vida.

En el caso de los adultos², a diferencia de otras vacunaciones para otros agentes infecciosos donde una sola primovacuna puede considerarse suficiente, en el caso del herpes virus estos gatos deben de ser vacunados con dos dosis separadas entre 2 y 4 semanas independientemente del tipo de vacuna utilizada².

La ABCD^{31,32} recomienda una revacunación anual en todos los gatos adultos excepto en gatos que viven en un ambiente con bajo riesgo (que no tienen acceso al exterior ni a otros gatos) recomendándose una revacunación cada 3 años^{2,31} ya que los estudios experimentales realizados en condiciones de campo indican que la inmunidad frente al virus puede durar más de un año en la mayoría de los gatos vacunados pese a que luego vaya disminuyendo con el tiempo. Sin embargo en aquellos animales que van a ser expuestos a situaciones de riesgo^{1,2,33,34} como situaciones estresantes llegada albergues criaderos o exposiciones, es preferible realizar una revacunación anual.

Si la revacunación no se produce antes de los tres años^{2,34}, una sola inyección de la vacuna se considera insuficiente y deben de volver a aplicarse 2 dosis de vacuna para asegurar una correcta protección.

En aquellos gatos que se han recuperado^{1,2} de un episodio de infección por herpesvirus se recomienda seguir siendo vacunados cada uno o tres años en función de sus circunstancias ya que la infección previa no previene de una infección posterior.

En el caso de los gatos que se encuentran en refugios o albergues hay que considerar que deben de ser expuestos a una cuarentena^{1,2,3} durante las primeras 2 semanas siendo

aislados de manera individual salvo que procedan del mismo lugar para poder ser vacunados lo antes posible una vez comprobado su estado sanitario. En caso de que exista un alto riesgo de infección es preferible que sean vacunados con una vacuna viva modificada para que proporcione una protección más rápida. La infección por herpesvirus supone un gran problema^{1,2,5} ya que suele afectar a los gatitos jóvenes entre las 4 y las 8 semanas 2,8 de edad cuando la inmunidad materna comienza desaparecer y en donde el foco de infección suele ser generalmente la madre que suele ser portadora y sufre una reactivación de la infección latente tras el estrés sufrido por la gestación, el parto y la lactancia. En los gatitos tan pequeños la infección puede ser sumamente severa^{6,11,12} y generalmente afecta toda la camada provocando una alta mortalidad²⁴ y en caso de que no produzca la muerte del animal pueden quedar severas complicaciones como la rinitis crónica.

Como se ha comentado anteriormente la vacunación de la madre³² no evita que sea una portadora pero si la madre tiene un título de anticuerpos suficientemente bueno para que sus cachorros⁷ se beneficien a través del calostro proporcionándoles una buena inmunidad a partir del primer mes de vida. Por este motivo si no se realiza un correcto protocolo vacunal puede ser conveniente la aplicación de una vacuna inactiva durante la gestación².

Las madres deben de ser aisladas^{1,2,3} y la camada no debe de mezclarse con ningún gato ajeno a ella hasta que todos hayan sido vacunados para evitar el riesgo de exposición. La edad más temprana³ a la cual puede ser vacunado un gatito son unas 6 semanas de vida pero los gatitos pueden ser susceptibles antes de esa edad a medida que los anticuerpos maternos van disminuyendo por lo que en algunos casos extremos puede realizarse la primera vacunación a las 4 semanas^{1,2,3} de edad con una vacuna inactivada repitiéndose la revacunación cada dos semanas hasta que llegue a la edad normal para una primovacuna^{31,32}.

En el caso de gatos con algún tipo de inmunosupresión, la vacuna no estimulará una inmunidad eficiente.

En los gatos positivos^{2,5,6} a inmunodeficiencia y leucemia felina no hay inconveniente en

que sean vacunados siempre y cuando su estado clínico sea bueno pero si por el contrario el gato se encuentra enfermo, la vacunación está contraindicada.

En el caso de gatos que reciben tratamiento con inmunosupresores^{2,33} como corticoides o ciclosporina, la vacunación debe de tomarse con cautela ya que estas medicaciones pueden provocar una nula respuesta inmunitaria frente la vacuna.

2.2.8.-HERPESVIRUS FELINO.
BIBLIOGRAFÍA

2.2.8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Gaskell, G.R., D.J., Flores, E. F., Herespviridae, a concise review of veterinary virology. International Veterinary Information Service, 2006.
2. Eurepan Advisory Board on Cat Diseases (ABCD) guidelines on feline herpesvirus-1.2006.
3. Palmero, V., Carballés, V., Herpesvirus felino.,“manual de enfermedades infecciosas felinas”, ed servet 2010.
4. Greene CE ., Herpesvirus felino. Diagnosis, therapy, and prevention of common infectious diseases in the cat..Vet Q. 1994.
5. Lappin MR, Marks A, Greene CE, Collins JK, Carman J, Reif JS, Powell CC. Serologic prevalence of selected infectious diseases in cats with uveitis. Journal of American Veterinary Medical Association. 87: 125–197. 1992.
6. Povey, R.C., Enfermedades infecciosas en Perros y Gatos: enfermedades respiratorias en felinos. Green c.e Ed Mc Graw Hill 1990.
7. Regner, A., Feline Corneal Diseases, AVEPA 2007.
8. Mijnes JD, de Groot RJ. Structure-function analysis of the feline herpesvirus virulence factors gE and gI. Vet Microbiol. Oct-Dec; 1(4): 282–298 1999.
9. Cohen C, Artois M, Pontier D. A discrete-event computer model of feline herpes virus within cat populations. Preventive Veterinary Medicine. 163–181 2000.
10. Mijnes JD, Lutters BC, Vlot AC, van Anken E, Horzinek MC, Rottier PJ, de Groot RJ. Structure-function analysis of the gE-gI complex of feline herpesvirus: mapping of gI domains required for gE-gI interaction, intracellular transport, and cell-to-cell spread. Journal of Virology. 71(11): 8397–8404. 1997.

11. Egberink, H., Addie, D., Herpes and calicivirus infections as causes of feline upper respiratory disease. ESFM Congress 2008.
12. Radford, A., Feline viral respiratory disease, European Veterinary Conference, 2008, Amsterdam.
13. Rodríguez, A., Gonzalez, E., Enfermedades de la córnea, Curso experto en Medicina de pequeños animales 2003.
14. Bjerkaas, E., Diagnosis and Management of conjunctival diseases in the cat. SEVC Congress 2008.
15. Krohne, SG., Chronic corneal disease proceeding of the NAVC 2008.
16. Lappin, M.R., The use of PCR as a diagnostic tool NAVC 2005.
17. Westermeyer, H.D., Thomasy, S. M., Kado- Fong, H., Maggs, DJ., Assesment of viremia associated with experimental primary feline herpesvirus infection or presumed hepatic recrudesence in cats. American Journal of Veterinary Research 37(5): 1536–1547. 2009.
18. Bjerkaas, E., How I treat herpesvirus in cats, AVPEA congress 2007.
19. Malik, R., Lessels, NS., Webb, S., Meek M., Graham, P.G., Vitale, C., Norris, JM., Power, H., Treatment of feline herpesvirus1 associated disease in cats with famciclovir and related drugs. Journal of Feline medicine and surgery 2009.
20. Radford, A., Antiviral therapy in cats. WSABA Congress 2006.

21. Edinboro, CH., Janowitz, LK., Guptill-Yoran, L., Glickman, L.T. A clinical trial of intranasal and subcutaneous vaccines to prevent upper respiratory infections in cats at animal shelter. *Feline practice* 19(10): 1625–1631 1999.
22. Ford, RB., Feline viral upper respiratory disease: herpesvirus and calicivirus WSAVA congress 2005.
23. Lappin, The latest feline vaccination protocols . NAVC congress 2005.
24. Gourkow N, Lawson JH, Hamon SC, Phillips CJ. Descriptive epidemiology of upper respiratory disease and associated risk factors in cats in an animal shelter in coastal western Canada. *Canada Veterinary Journal*. 37(5): 1536–1547. 2013.
25. Stiles J Feline herpesvirus. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2003.
26. Gaskell RM, Povey RC Transmission of feline viral rhinotracheitis. *Veterinary Record*. 111(16):359-362] 1982.
27. Li Y, Van Cleemput J, Qiu Y, Reddy VR, Mateusen B, Nauwynck HJ Detection of feline upper respiratory tract disease pathogens using a comEx vivo modeling of feline herpesvirus replication in ocular and respiratory mucosae, the primary targets of infection. *Virus Research*. July; 44(3): 537–552. 2015.
28. Wilkes RP, Kania SA, Tsai YL, Lee PY, Chang HH, Ma LJ, Chang HF, Wang HT. Rapid and sensitive detection of Feline immunodeficiency virus using an insulated isothermal PCR-based assay with a point-of-need PCR detection platform. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. Jul;27(4):510-5 2015.
29. Schulz C, Hartmann K, Mueller RS, Helps C, Schulz BS. Sampling sites for detection of feline herpesvirus-1, feline calicivirus and *Chlamydia felis* in cats with feline upper respiratory tract disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Feb 6. pii: 1098612X15569615. 2015

30. Fenimore A, Carter K, Fankhauser J, Hawley JR, Lappin MR. Evaluation of intranasal vaccine administration and high-dose interferon- α 2b therapy for treatment of chronic upper respiratory tract infections in shelter cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Aug 12. pii: 1098612X15596199 2015.
31. Jas D, Frances-Duvert V, Vernes D, Guigal PM, Poulet H. Three-year duration of immunity for feline herpesvirus and calicivirus evaluated in a controlled vaccination-challenge laboratory trial. *Veterinary Microbiol*. May 15;177(1-2):123-31 2015.
32. Reagan KL, Hawley JR, Lappin MR. Concurrent administration of an intranasal vaccine containing feline herpesvirus-1 (FHV-1) with a parenteral vaccine containing FHV-1 is superior to parenteral vaccination alone in an acute FHV-1 challenge model. *Veterinary Journal*. Aug;201(2):202-2014.
33. Semenkow SL, Johnson NM, Maggs DJ, Margulies BJ. Controlled release delivery of penciclovir via a silicone (MED-4750) polymer: kinetics of drug delivery and efficacy in preventing primary feline herpesvirus infection in culture. *Virology journal* Feb 22;11:34. 2014
34. Zhukovskaya NL, Guan H, Saw YL, Nuth M, Ricciardi RP The processivity factor complex of feline herpes virus-1 is a new drug target. *Antiviral Research*. Mar;115:17-202015.
35. Litster AL, Lohr BR, Bukowy RA, Thomasy SM, Maggs DJ. Clinical and antiviral effect of a single oral dose of famciclovir administered to cats at intake to a shelter. *Veterinary Journal*. Feb;203(2):199-2042015.
36. Ballin AC, Schulz B, Helps C, Sauter-Louis C, Mueller RS, Hartmann K. Limited efficacy of topical recombinant feline interferon-omega for treatment of cats with acute upper respiratory viral disease. *Veterinary Journal*. 202(3):466-70.2014

37. Lappin MR, Roycroft LM. Effect of ciclosporin and methylprednisolone acetate on cats previously infected with feline herpesvirus 1. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Apr;17(4):353-8.2015.
38. Cave NJ, Dennis K, Gopakumar G, Dunowska M. Effects of physiologic concentrations of l-lysine on in vitro replication of feline herpesvirus 1. *American Journal of Veterinary Research*. Jun;75(6):572-80.2014.
39. Roberts ES, VanLare KA, Roycroft LM, King S. Effect of high-dose ciclosporin on the immune response to primary and booster vaccination in immunocompetent cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Feb;17(2):101-9. 2015.
40. Groth AD, Contreras MT, Kado-Fong HK, Nguyen KQ, Thomasy SM, Maggs DJ. In vitro cytotoxicity and antiviral efficacy against feline herpesvirus type 1 of famciclovir and its metabolites. *Veterinary Ophthalmol*. Jul;17(4):268-74 2014.

2.3.-LEUCEMIA FELINA

2.3.1.-LEUCEMIA FELINA.

EL VIRUS

2.3.1. EL VIRUS

El virus de la leucemia felina es un importante virus de los gatos domésticos perteneciente a la familia de los Retroviridae ¹ (Figura 2.3.1.2) al igual que el virus de la Inmunodeficiencia felina.

La familia Retroviridae ^{2,3} puede a su vez subdividirse en los géneros que se incluyen en la Figura 2.3.1.1.

Familia	Genero	Tipo de especie	Virus felino
Retroviridae	Alfaretrovirus	Virus de la leucosis aviar	
	Betaretrovirus	Virus del tumor mamario del ratón	
	Gammaretrovirus	Virus de la leucemia murina	Virus de la leucemia felina
	Deltaretrovirus	Virus de la leucemia bovina	
	Epsilonretrovirus	Virus del sarcoma cutáneo de Walleye	
	Lentivirus	Virus de la inmunodeficiencia humana	Virus de la inmunodeficiencia felina
	Spumavirus	Espumavirus simio	Espumavirus felino

Figura 2.3.1.1: listado de los virus englobados en la familia Retroviridae. Imagen tomada de “actualización clínica de la infección por leucemia felina en gatos”, Merial 2009.

Los retrovirus poseen una envoltura^{1,3,4} que les hace especialmente frágiles en su entorno. Presentan un genoma^{1,5} ARN que les permite evolucionar rápidamente y cada virión contiene dos cadenas del genoma. Todos los genomas de retrovirus codifican para tres proteínas (Figura 2.3.1.3) que se denominan gag (antígeno grupo específico), env (glicoproteínas de la envoltura), y pol (polimerasa)^{1,4 10}. A parte, cada virus de esta familia codifica para otras proteínas^{5,18,26} accesorias que le confiere sus características particulares.

(Figura 2.3.1.2): distribución de los miembros principales de la familia *Retroviridae* y relaciones filogenéticas entre los mismos. Los retrovirus objeto de este estudio, FIV y FeLV, se destacan en globos amarillos. Imagen tomada de Retrovirosis felinas I. Canis et Felis 2006.

La estrategia de replicación^{1,3,5} está altamente especializada. Dentro de una célula infectada el genoma del ARN es transformado en una copia de ADN gracias a una

polimerasa ^{1,2,5}especializada sintetizada por el propio virus que es la enzima transcriptasa inversa. Esta copia de ADN es integrada posteriormente ¹² en el genoma de la célula huésped y es a partir de este momento en que el virus se denomina provirus ¹⁵. Este provirus puede pasar a las células hijas a través del proceso natural de división celular, la mitosis^{18,26} y la meiosis. A esto se le llama retrovirus endógeno.

Las consecuencias de la integración de los genomas de los retrovirus en sus genomas huésped como provirus ^{12,15} es lo que hoy se conoce como retrovirus endógenos ^{6,9} que son secuencias de ADN en genomas de felinos ancestrales comunes a todos los felinos incluyendo felinos salvajes y gatos actuales. Pueden llegar a suponer una gran parte del genoma ^{1,3,5,9}y en la mayor parte de los casos estos genomas han mutado ^{1, 4} tanto que carecen de la capacidad patógena propia del virus. Sin embargo estos retrovirus endógenos ^{9, 13} pueden intercambiar información genética con retrovirus exógenos y dar lugar a nuevos retrovirus altamente patógenos

El genoma del gato doméstico incluye varias copias de dos retrovirus endógenos relacionados, el virus de la leucemia felina y el virus ^{15,17}. Los Retrovirus exógenos ^{1,6,9} son los que se transmiten de forma contagiosa entre individuos, bien como virus extracelular, o a partir de células somáticas infectadas ^{8,9} por contacto célula-célula.

Clásicamente los retrovirus felinos exógenos ^{5, 6} que producen tumores se han clasificado en:

- a) productores de leucemia crónica^{1,3} (a los que pertenece el virus de la leucemia felina, o FeLV).
- b) productores de leucemia aguda^{1,2,3} (a los que pertenece el virus del sarcoma felino, o FeSV). Dado que éstos han perdido parte de su dotación genética esencial, son incapaces de cumplir su ciclo evolutivo de forma independiente (replicación defectivos) y requieren normalmente la presencia de retrovirus replicación competente para replicarse (FeLV en el caso de los retrovirus felinos).

El virus de la leucemia felina (FeLV) es un gamma retrovirus que afecta a los félidos de todo el mundo como el gato doméstico, el gato montés o el lince. Fue detectado por primera vez en 1964 ¹, a partir de una familia de gatos que padecieron y murieron por un linfoma y se demostró posteriormente por microscopía electrónica después de la transmisión experimental con material extracelular^{1,5,6}.

El genoma de FeLV contiene 3 genes ^{1,6,10} :

- ✓ El gen envoltura (env) ^{6,7,8,10} codificar las proteínas que se insertan en la envoltura implicadas en la interacción con los receptores celulares, permitiendo la penetración del virus en las células del hospedador^{11,12}. Además son los primeros objetivos de la respuesta inmune humoral induciendo la formación de anticuerpos específicos importantes ^{1,5,6} en la inmunidad natural y en la vacunación. las proteínas^{12,13,14} más importantes que codifica este gen son la glicoproteína GP 70 (SU) y la proteína transmembrana p15e 4 (TM). Los anticuerpos anti GP 70 ⁸ que se generan son específicos^{6,7,8} de subgrupo y dan como resultado la neutralización del virus proporcionando inmunidad ante reinfecciones, por lo que esta proteína es importante para la resistencia natural y como blanco para la producción de vacuna ^{9,11}. Se cree que la proteína^{6,7,10} p15e transmembrana interfiere con la respuesta inmunológica celular del huésped facilitando la persistencia del virus.
- ✓ El gen polimerasa (pol) ^{8,10,11} que codifica para la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa ⁶.
- ✓ El gen antígeno específico de grupo (gag) ^{1,5,6} que codifica para las proteínas internas^{11,12} del virión incluyendo la proteína p 27 de la nucleocápside y es esta última el objeto de muchas pruebas analíticas^{14,15,16}.

Gen codificador	Iniciales de proteína	Nombre-función	FeLV
<i>env</i>	SU	Superficie	gp70
	TM	Transmembrana	p15e
<i>gag</i>	MA	Matriz	p15
	CA	Cápside	p27
	p12	Desconocida	p12
	NC	Nucleocápside	p10
<i>pol</i>	PR	Proteasa	p14
	IN	Integrasa	p46
	RT	Transcriptasa inversa	p80
	dUTPasa		-

(Figura 2.3.1.3): Proteínas codificadas por los genomas de FIV de FeLV. Imagen tomada de Retrovirosis felinas I. Canis et Felis 2006.

La morfología de FeLV es muy similar a la de otros retrovirus. Los viriones ^{4,5} o partículas víricas, de forma esférica o elipsoide, poseen un diámetro de 105-125 nm están dotados de envoltura, core y nucleocápside (Figura 2.3.1.4) ^{6,7,10,14,15}.

Figura 2.3.1.4.- Representación esquemática de una partícula de FeLV, señalando sus diferentes proteínas estructurales y enzimas. Imagen tomada de Retrovirosis felinas I. Canis et Felis 2006.

La envoltura^{1,2,6} está formada por una membrana de origen celular constituida por una bicapa lipídica, con proyecciones poco definidas. A la envoltura se encuentran asociadas dos glucoproteínas víricas codificadas^{8,9} por el gen *env*, SU (proteína de superficie, prominente sobre la superficie de la partícula, a modo de pomo) y TM⁷ (proteína transmembrana, que ancla SU a la envoltura).

Bajo la envoltura se establece la matriz^{10,11,12} (MA), que confiere estabilidad a la partícula vírica.

En el centro del virión (Figura 2.3.1.5) se dispone el core o cápside^{7,8}, formado por las proteínas homónimas^{16,17} (CA), de forma troncocónica^{16,17} en FIV (al igual que en el resto de los lentivirus) e icosaédrica^{16,17} en FeLV (al igual que todos los retrovirus que no son lentivirus). En su interior se aloja al ácido nucleico^{6,7,8} (dos moléculas idénticas e independientes de ARN), recubierto^{12,13} por las proteínas de la nucleocápside (NC) y acompañado por las proteínas con actividad enzimática.

En FeLV y FIV las proteínas internas son muy inmunógenas¹, ya que la mayoría de los gatos infectados producen anticuerpos frente a ellas, si bien los anticuerpos producidos no son neutralizantes. Además, en FeLV estas proteínas son específicas de grupo, es decir, son antigénicamente idénticas para todos los subgrupos de FeLV.

La proteína de la cápside de FeLV (p27)⁸ se sintetiza en exceso y se halla en gran cantidad en el citoplasma celular y en el medio extracelular, como antígeno libre o asociado a partículas víricas no infectivas. Tiene gran importancia diagnóstica porque muchos de los ELISAs que se han desarrollado para el diagnóstico de la infección por este virus se basan en la detección de esta proteína.

Existen 4 variedades de FeLV: A, B, C y T^{6,10} definidas mediante espectro celular de su huésped. Y estos subtipos se definen a partir de la célula hospedadora aunque inmunológicamente son muy parecidos^{1,3}.

- El subtipo A^{1,3,4} es ubicuo y está involucrado en todos los procesos infecciosos. Se replica exclusivamente en células de gato^{5,18,26} (ecotrópico), aunque hay autores que sugieren que su ecotropismo³ no es estricto y está presente en todos los animales infectados, sólo o en combinación^{3,4} con B y/o C (lo que lo convierte en más patogénico). Una variante específica de FeLV-A, replicación defectivo por una mutación en el gen⁸ *env* (y por eso debe asociarse siempre a FeLV-A^{6,7} que es replicación competente) denominada FeLV-FAIDS (*feline acquired immunodeficiency syndrome*), se ha demostrado que induce un síndrome de inmunodeficiencia fatal en el 100% de los gatos a los que se inoculó. FeLV-A está fuertemente asociado a las enfermedades^{6,10} (tanto proliferativas como no proliferativas) de gatos domésticos infectados por FeLV.
- El subtipo B^{7,8,10} se origina por la recombinación de FeLV A con virus FeLV endógeno⁹ que contiene variantes del gen envoltura con un amplio rango de huéspedes una actividad biológica alterada y una marcada patogenicidad^{10,11}. Se replica en un rango más amplio de células (politrópico)^{1,2,8,10}. Las células

felinas sólo pueden infectarse por FeLV-B si éste es un pseudotipo de FeLV-A^{14,15} (genoma de FeLV-B empaquetado en una envoltura de FeLV-A). Por tanto, FeLV-B^{15,16,17} sólo puede infectar a células de gato si está presente FeLV-A. Se relaciona con el desarrollo de linfosarcoma y linfoma^{36,53,54,55,56}.

- El subtipo C⁷ resulta de las diferentes mutaciones en el gen *env* que permiten al virus^{38,39,40} unirse al nuevo receptor en la superficie de los precursores hematopoyéticos provocando aplasias medulares. También es un virus politrópico^{2,3}. Se aísla raramente (menos de un 1% de los gatos infectados)³⁸, y surge por mutaciones de los otros dos subgrupos. La infección experimental de FeLV-C en gatitos induce anemia aplásica^{87,88}.

Los subgrupos B y C^{12,13} son parcial o totalmente defectuosos en su replicación, por lo que necesitan la presencia de FeLV-A para que exista infección productiva^{1,3,5,6}.

- El subtipo FeLV-T⁴, de marcado carácter T-linfotrópico, que induce inmunosupresión grave. Las propiedades citopáticas^{2,5} y patogénicas de FeLV-T resultan de la adquisición de mutaciones^{15,16,17} en la proteína SU. Sorprendentemente, estas variantes también pueden reinfectar repetidamente linfocitos T¹⁵ y replicarse hasta un elevado número de copias en estas células^{16,17}. El resultado es una inmunosupresión severa⁵ que incluye linfopenia, neutropenia, fiebre, diarrea y otros signos clínicos^{1,3}.

Figura 2.3.1.5.- Representación esquemática del genoma de FeLV. Imagen tomada de Retrovirosis felinas I. Canis et Felis 2006.

En el caso de FeLV, cada subtipo emplea un receptor diferente^{4,5}, aunque todos parecen ser moléculas transportadoras que atraviesan varias veces la membrana celular^{1,3,4}, similares a lo mostrado en la Figura 7. El reconocimiento se hace entre estas moléculas celulares y la región aminoterminal^{10,11} de SU (RBD, dominio de unión al receptor), que posee dos regiones variables denominadas VRA y VRB⁶, que definen la especificidad para la unión al receptor.

- El receptor de FeLV-A^{1,3,4} todavía no se ha definido aunque los datos apuntan a que se trata de una proteína que comparte un 93% de homología a nivel aminoacídico con el transportador de tiamina 1 humano⁵ (THTR1).
- El de FeLV-B está relacionado con Pit1. Las moléculas Pit² son transportadores de fosfato muy relacionadas, que contienen cinco dominios extracelulares putativos^{1,2,3} (Fig. 7). Varios miembros de esta familia sirven de receptores para FeLV-B y otros virus relacionados³ tales como el virus de la leucemia del gibón (GALV)^{1,2,3} y algunas variedades del virus de la leucemia del ratón (A-MuLV)^{2,7}. Aparentemente, la región variable VRA de FeLV-B interacciona con los lazos extracelulares 4 y 5 de Pit1 y VRB con el lazo 2.
- El de FeLV-C⁸ es un transportador aniónico, presente en eritroblastos o en células que afectan a través de citoquinas la producción de glóbulos rojos en la médula ósea^{1,3,6,8}, explicando por qué FeLV-C está implicado en el desarrollo de anemia^{48,50}.
- FeLV-T necesita tanto el receptor clásico Pit1^{7,8} como un segundo coreceptor o factor de entrada. Este segundo receptor, denominado FeLIX^{8,10,11,12} (proteína FeLV “X-esoria”), parece proceder de las secuencias retrovirales endógenas felinas. Esta proteína celular puede funcionar tanto como proteína transmembrana^{8,10} como componente soluble para facilitar la infección.

Tras la adsorción se produce la fusión de la envuelta vírica con la membrana celular, y la nucleocápside es liberada¹⁶ al interior de la célula. El ARN vírico^{13,14,16}, por medio de la transcriptasa inversa (RT), se transcribe inicialmente en una cadena de ADN, formándose un híbrido ARN-ADN. La RT, además de su función polimerasa, tiene actividad RNasa (RNasa H), que va degradando la molécula de ARN casi a la vez que se forma la de ADN. Posteriormente, la misma RT polimeriza otra hebra de ADN a partir de la que se formó previamente, dando lugar a una doble cadena de ADN. El mecanismo es complejo^{14,15} e implica saltos de la RT y la polimerización que realiza entre las dos moléculas de ARN que estaban presentes en la partícula vírica. Además, durante esta fase, se añaden los LTRs, de gran importancia en el resto del ciclo replicativo porque poseen señales para el inicio de la transcripción (ver más arriba). La doble cadena de ADN es transportada hasta el núcleo y se incorpora al genoma celular por la acción de la integrasa. En este estado se denomina provirus.

Cuando la célula se divide, las células hijas heredan el genoma de la célula madre junto con el ADN vírico integrado; de ahí que las infecciones por retrovirus suelen persistir de por vida^{38,39} y sólo se puedan eliminar destruyendo todas las células implicadas. El ADN integrado sirve como molde para la producción de ARNm, que es traducido en proteínas precursoras^{4,5,39}, o constituye el ARN vírico de las nuevas partículas. Estas proteínas precursoras tras su procesamiento, se ensamblarán formando los nuevos viriones. Las poliproteínas Gag-Pol^{4,6,7,8}, junto con el ARN genómico se sitúan bajo la membrana celular, donde se encuentran las proteínas de la envoltura. Entonces se produce el ensamblaje de las nucleocápsides^{2,4,5} y la consiguiente liberación de los viriones producidos por gemación.

La replicación de FeLV ha de tener lugar en células metabólicamente² activas, mientras que la de FIV, dado su complejo mapa génico, puede ocurrir en células que no se estén dividiendo.

Se puede producir una mezcla fenotípica si el genoma de FeLV-B o FeLV-C se encapsida en una envuelta de FeLV-A^{2, 5}, permitiendo la infección productiva de estos subgrupos.

El virus de la leucemia felina se replica en las fases iniciales de la infección en linfocitos (preferiblemente linfocitos B), monocitos y macrófagos⁶. Posteriormente el virus se encuentra en células precursoras de la médula ósea como linfoblastos y megacariocitos, liberando así al torrente sanguíneo plaquetas y leucocitos infectados^{1,2,3,4,5}. En las fases más avanzadas, FeLV se puede aislar de múltiples tejidos glandulares y epiteliales^{4,6}, incluidos tejidos salivales y vejiga urinaria, con la consiguiente excreción de grandes cantidades de virus en saliva y orina. Se encuentra en polimorfonucleares neutrófilos y en plaquetas^{1,2}.

Se ha sugerido que FeLV-C¹⁴ es monocitotrópico y que la expresión incrementada de TNF α que se observa en los gatos aquejados de anemia aplásica^{48,50} se deben a la infección de macrófagos por este virus. Por el contrario, FeLV-T tiene un tropismo muy marcado por los linfocitos T^{3,4,5}, dependiendo éste de las glucoproteínas de la envoltura, que es el principal determinante patogénico de las variantes de FeLV-T que inducen inmunodeficiencia.

2.3.2.-LEUCEMIA FELINA. **EPIDEMIOLOGÍA**

2.3.2.- EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la leucemia felina presenta una distribución mundial ^{21, 22} y su prevalencia ^{23,24,25,28} viene determinada por la densidad de población con diferencias geográficas muy marcadas. En algunos continentes como Europa, EE UU y Canadá, la prevalencia de la infección por FeLV puede ser inferior al 1 % ^{96,97,99} en gatos indoor, mientras que en hogares multicat ²³ y colonias sin medidas higienicosanitarias y preventivas adecuadas, la prevalencia de FeLV puede ser superior al 20 % ^{21, 22,127,127}.

Debido a su envoltura, el FeLV no sobrevive durante mucho tiempo fuera del huésped²¹ y es inactivado de forma inmediata por los desinfectantes, los jabones y la desecación^{21,22,23}. No está demostrado que sea posible su transmisión a través de vectores o fómites sin embargo si se puede producir una transmisión iatrógena si se mantiene en unas condiciones adecuadas de humedad y temperatura^{23,25}.

Durante los últimos 25 años, la prevalencia de FeLV ha disminuido drásticamente ²⁵ debido a los controles realizados, y las herramientas diagnósticas disponibles que permiten un diagnóstico mucho más fiable^{25,28}, a las medidas de vaciado sanitario de colonias y albergues y a los protocolos vacunales puestos en marcha. En la actualidad en Europa ^{22, 26} la prevalencia oscila entre un 1-8 %²¹ en gatos sanos que tienen vida exterior hasta un 18-21 %²¹ de los gatos con signos clínicos de enfermedad que tienen igualmente vida exterior.

Los gatos infectados por FeLV actúan como un foco ^{1, 3, 6} de infección del virus que es diseminado a través de la saliva fundamentalmente, pero también a través de las secreciones^{1,2,3,4} nasales, lagrimales, las heces, la leche, semen, fluidos vaginales y placenta por lo que simples hechos como compartir la bandeja de la arena, la transmisión venérea o la lactancia materna son posibles formas de contagio^{4,6}.

Los factores de riesgo^{3,4} que facilitan el contagio son la edad en el momento de la infección, el estado inmunológico del individuo infectado, la alta densidad poblacional de ese foco en concreto y las medidas de higiene y preventivas. La infección por el virus de la leucemia felina es sencilla a través del contacto directo^{3,4}, mediante rutinas como el acicalado, por mordeduras, e incluso en estudios experimentales se ha descubierto una vía de infección a través de la picadura de la pulga ^{30,31,32} (*Ctenocephalides felis*) ya que se ha llegado a aislar el virus en saliva y heces de pulga. Es por lo tanto una enfermedad más frecuente en individuos sociables ya que la principal vía de infección es a través de conductas conjuntas^{5,6,7}.

En el caso de la transmisión vertical^{1,2,4} madre-hijo en gatas virémicas, ésta puede producirse durante la gestación a través de la placenta, durante el parto o a través de la leche^{4,18} y el acicalado de la madre al hijo. En el caso de la transmisión²⁶ transplacentaria, suele tener como resultado el 80 %^{3,4} de abortos o resorciones fetales, o bien algunos gatitos presentarán un grave debilitamiento al nacer⁵ que les producirá la muerte en las dos semanas posteriores al parto, sin embargo hasta el 20 % ^{4,5} de estos gatitos pueden sobrevivir y quedar como virémicos persistentes.

Además de esto, en las hembras preñadas ^{2,6} que padecen una infección latente, la infección suele producirse a través de la leche en el momento del amamantamiento, debido a que el virus puede encontrarse latente en tejido mamario siendo la madre negativo a un ELISA en sangre y positivo ^{18,20} en una PCR en tejido mamario.

Los factores dependientes del hospedador que aumentan la prevalencia de la enfermedad son:

- Edad: la susceptibilidad ^{2,6} a la infección es más alta en gatitos jóvenes y la proporción más alta de gatos con viremia se observan animales menores de dos años de edad. Sin embargo a partir de los cuatro meses^{4,10} se adquiere una resistencia natural infección y la infección experimental es difícil de establecer en gatos adultos sanos. Se cree que el número de receptores celulares necesarios⁴

para que el virus entre en las células diana disminuye a medida que el gato se hace adulto^{6,26,35} siendo más difícil que la infección se produzca en estas edades. También parece tener relación con la maduración de la función de los macrófagos ya que la resistencia a la infección no es absoluta y depende de la presión de la infección que existe en el entorno³⁵.

El riesgo de desarrollar una viremia persistente aumenta en gatos adultos²⁹ cuando conviven con gatos virémicos persistentes eliminadores del virus.

- Raza: no existan predisposición racial^{2,5} pero la infección es menos frecuente en gatos de raza pura seguramente debido al hecho de que no suelen salir al exterior ni contactar con otros gatos que no estén controlados⁵.
- Sexo: se observa en ambos sexos la misma proporción de gatos infectados y enfermos ya que se trata de una infección entre gatos sociables^{3,6}, sin embargo como los machos^{1,2} callejeros tienen una mayor tendencia al vagabundeo que las hembras y contactan con un mayor número de gatos, puede aumentar el número de contagios entre ellos². La infección por el virus de la leucemia felina está muy ligada a la densidad poblacional felina^{1,2,3} y el modo de vida debido a que el virus sobrevive poco tiempo en el ambiente la difusión de la infección se produce por un contacto estrecho y prolongado entre gatos infectados⁵ y susceptibles a la infección por lo tanto la tasa de infección suele ser mayor en ciudades y menor en zonas rurales

2.3.3.- LEUCEMIA FELINA.

PATOGENIA

2.3.3.- PATOGENIA

En la mayoría de los casos, la infección comienza en el tejido linfoide (Figura 2.2.3.3) localizado en la orofaringe ^{1,2} donde las partículas virales infectan los linfocitos y macrófagos tonsilares donde se produce la adsorción del virus con la pared celular y la consiguiente liberación de la nucleocápside con el ARN vírico^{3,4,5} (Figura 2.3.3.1). Este ARN vírico se transcribe^{1,2} a ADN por acción de la transcriptasa inversa y es transportada al núcleo celular donde se integra formándose un provirus.

Durante la mitosis celular, las células hijas heredan este provirus ² (ADN vírico integrado) y se producen nuevas partículas víricas^{1,2,3,5}; el provirus sintetizará ARN mensajero, proteínas de la cápside y ARN para la formación de nuevos virus. El virión se ensambla bajo la membrana celular^{8,9,10} donde se encuentra con las proteínas de envuelta necesarias para su salida de la célula por gemación sin provocar la muerte celular.

El virus provoca una respuesta humoral^{10,11,12} basada en el estímulo que producen las glicoproteínas de la envoltura (gp 70 por ejemplo) que favorecen la producción de anticuerpos^{13,15} que parecen ser capaces de proteger de reinfecciones posteriores, transmitiéndose de madres a hijos y protegiendo a los gatitos a través del calostro. Además, estos inmunocomplejos^{1,2} están implicados en el desarrollo de las lesiones provocadas por los procesos inmunomediados asociados al virus de la leucemia^{13,15}.

La respuesta inmunitaria de base celular^{1,3,4} es esencial para eliminar el virus del organismo y regular la producción de anticuerpos^{1,2} para que no derive en las lesiones propias de la formación de inmunocomplejos. Esta respuesta celular, mediada fundamentalmente por linfocitos TCD8+ citotóxicos, ^{38,39,40} tiene lugar entre 1 y 2 semanas tras la infección y antes de que se produzcan los anticuerpos neutralizantes⁴⁰.

Sin embargo, en las fases finales de la infección, cualquier tipo de respuesta inmunitaria se ve comprometida por la inmunosupresión que provoca el virus predisponiendo al gato a sufrir infecciones oportunistas. El subtipo FeLV- T y el FeLV-A ^{36,38}, infectan a los linfocitos TCD4+ y TCD8+, y los linfocitos B en sangre, células mieloides y linfonodos lo que provoca una inmunosupresión marcada.

Además el FeLV altera la producción de citoquinas³⁸, aumenta la síntesis de factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y una disminución de la Interleuquina 2 y 4 (IL-2 e IL-4).

El virus de FeLV^{37,43,44} es además un virus oncogénico es decir, que tiene la capacidad para provocar diferentes tumores^{45,46} principalmente el linfoma^{36,53} y la leucemia^{48,50}, mediante dos mecanismos fundamentales:

- La inducción de oncogenes^{44,45,46} celulares y la formación de nuevos oncogenes por recombinación con material genético celular
- La formación de virus recombinantes^{37,44} como el subtipo B o el del sarcoma vacunal.

Los oncogenes implicados más frecuentemente son el c-myc^{42,43,44,45}, flvi-1, Fit-1, pim-1 y flit-1.

El virus tiene capacidad^{1,2,4,33} además para atravesar la barrera hematoencefálica ya sea solo o en combinación con células inmunitarias^{45,46} infectando células de la microglía, neuronas, astrocitos, etc, y provocando cuadros neurológicos, aunque se cree que puede haber nuevas variantes del virus con mayor tropismo neuronal

Figura 2.3.3.1: modelo de replicación del virus de la leucemia felina en el hospedador. Tomada de "Efficacy of antiviral Chemotherapy for retroviral infected cats". Hartmann, K.

En este momento, los gatos que son inmunocompetentes desarrollan una correcta respuesta inmunitaria^{3,4,5} efectiva y duradera que llega a ser eficaz y consigue neutralizar y eliminar el virus antes de que logre pasar a sangre circulante^{1,2,4,5} y se desarrolle la viremia. En estos gatos, no puede detectarse las partículas virales según los test

convencionales ya que en ningún caso llega a haber una viremia. Estos gatos se denominan **inmunocompetentes**^{1,2,3,5,6}.

En aquellos gatos en los que la respuesta inmunitaria no es la adecuada el virus se extiende⁴ desde la orofaringe a los linfonodos^{1,2} regionales, bazo, timo, linfonodos y a las células sanguíneas comenzando así la fase de viremia inicial que dura entre 3 y 16 semanas^{1,4,5} aunque en algunos casos puede llegar a durar hasta 1 año. En esta fase, existe antígeno viral en sangre por lo que los test ELISA^{1,2,4,6} darán resultados positivos. Esta viremia puede dar lugar a una sintomatología leve con fiebre o linfadenomegalias secundarias a la hiperplasia linfoide. Estos gatos⁵ se consideran^{1,4,5,6} **No Inmunocompetentes.**

Tras la viremia inicial^{1,5}, el virus comienza a replicarse en el bazo, timo y glándula salival y algunos gatos pueden llegar a desarrollar una respuesta inmunitaria que de nuevo interrumpa la viremia^{1,4,5} y elimine el virus antes de que éste llegue a invadir la médula ósea. Ocurre en el 30-40 %^{2,5} de los casos y esta viremia primaria dura menos de 3 semanas considerándose transitoria^{1,2}. En esta fase los gatos son contagiosos para otros gatos pero finalmente eliminarán la infección y se denominan **regresores o virémicos transitorios**^{1,2,3} ya que a pesar de haber dado un resultado positivo anteriormente en un ELISA⁵ realizado en una muestra de sangre pueden llegar a eliminar el virus por completo y la respuesta inmune de estos gatos los protege de posteriores nuevas exposiciones al virus.

Si después de 3 semanas^{1,2,3,4} el gato no ha desarrollado una correcta respuesta inmunitaria el virus llega a la médula ósea donde el virus introduce su material genético en el material genético de las células madre pluripotenciales^{1,4,6} (Figura 2.2.3.2) responsables de la formación de las diferentes líneas celulares sanguíneas. A partir de este momento el sistema inmune no será capaz^{1,4} ya de eliminar el virus por lo que el individuo quedará con una infección latente que puede reactivarse en momentos de estrés, inmunosupresión³, etc... algunos de estos gatos son capaces de mostrar una respuesta inmunitaria adecuada aunque tardía por lo que acaban con la viremia pero no son capaces de deshacerse por completo del virus por lo que quedaran con una infección latente^{4,5,6} que podrá reactivarse en momentos de estrés o inmunosupresión. Estos gatos se consideran **virémicos persistentes**^{1,5} y este tipo de infección tiene lugar en el 30 % de las ocasiones^{6,8}.

Figura 2.2.3.2: Esquema de las células madre pluripotenciales. Imagen tomada de internet. <http://www.tiposdecancer.net/diferenciacion-de-las-celulas/>

Existe también otro subgrupo de gatos denominados **discordantes o infecciosos atípicos**^{1,2,5} que constituyen el 5-10 %⁵ de la población de gatos infectados que no siguen el patrón general de la patogenia de FeLV. En este caso el virus no se replica ni en la sangre ni en la médula ósea y permanece latente o se replica en otras localizaciones de forma intermitente^{4,5}, provocando resultados discordantes o alternancia de ELISA's positivos y negativos. Esto se debe a que el ELISA⁵ detecta partículas virales incompletas que provienen de una infección en alguna zona del organismo diferente de la médula ósea^{4,5,6}. El virus puede encontrarse acantonado en algún órgano como la vejiga, ojos,

tejido glandular como el mamario o las glándulas salivales debido a una respuesta inmunitaria parcialmente eficaz.

Finalmente hay algunos gatos denominados^{1,4,5} **portadores latentes**, que son capaces de eliminar el virus de la sangre pero no de la médula dando lugar a un portador latente en la médula ósea debido a la integración del genoma viral (provirus)^{1,3} en los cromosomas del ADN de las células del gato. Durante la división celular el ADN proviral se replica^{10,11,12} y la información pasa a las células hijas. Es posible que las líneas celulares a nivel de médula ósea^{12,13} contengan ADN proviral de FeLV pero este ADN no produce partículas virales infecciosas, por lo que los gatos infectados de modo latente no son infecciosos para otros gatos^{15,16}.

Durante estas infecciones latentes^{1,2} al no producirse partículas virales infecciosas no se producen signos clínicos visibles sin embargo el provirus integrado puede excepcionalmente provocar mielodisplasias o favorecer la formación de tumores hematopoyéticos^{44,45,46}. En este caso, al no producirse antígeno viral⁴, las pruebas serológicas son negativas y la infección no avanzará hasta que el virus no se reactive. En este caso solo se puede diagnosticar mediante herramientas^{5,34} diagnósticas realizadas en la médula ósea.

Estos gatos pueden sufrir reactivaciones^{4,5} de la enfermedad ya que el virus se encuentra dentro del gato, de modo que ante cualquier estrés o inmunosupresión, puede^{6,10,13} convertirse en un animal virémico. La reactivación es más probable cuanto antes se produzca el factor de estrés tras la viremia inicial y de este modo se considera que pasado un año tras la infección inicial, es poco probable que un animal portador latente se convierta en virémico^{1,3,4}.

También pueden considerarse **virémicos persistentes**^{4,5,6} al desarrollar una viremia persistente^{2,3,4} para el resto de su vida, sufriendo los cuadros clínicos relacionados según el serotipo de FeLV predominante y falleciendo en un tiempo estimado entre 3 y 5 años desde el momento de la infección.

En general se considera que un 60 % de los gatos consigue superar^{5,6,7} la viremia y que un 30 % desarrollará una viremia persistente^{1,2,3,4,5}, y que la respuesta inmunitaria sea eficiente o no como para que el paciente se encuentre dentro de la estadística del 60

%^{1,2,3,4,5} depende como decíamos anteriormente de la edad del gato, su estado inmunitario previo, la densidad de la población en la que se encuentra y la dosis viral recibida^{1,2,3,4,5}.

Como muchos virus con envoltura, los retrovirus son inestables^{1,2,126} fuera de sus huéspedes y son rápidamente inactivados por todos los desinfectantes, incluyendo el jabón por lo que unas simples precauciones y procedimientos de limpieza rutinarios³⁴ suelen prevenir la transmisión en clínicas y hospitales veterinarios. Sin embargo hay que tener en cuenta que los retrovirus que se encuentran en muestras biológicas secas pueden permanecer viables hasta más de una semana^{1,2,3}.

En la leucemia felina puede transmitirse iatrogénica^{1,2} mente a través de pequeñas cantidades de fluidos corporales contaminados especialmente sangre y saliva^{1,2,3} por lo que el material dental y quirúrgico, tubos endotraqueales o cualquier otro elemento contaminado con fluidos corporales debe de ser lavado y esterilizado minuciosamente tras cada uso evitando la utilización de material fungible más de una sola vez^{1,2,4,5}.

En el caso de la hospitalización^{3,4} de gatos infectados por el virus de la leucemia estos deben de permanecer en jaulas individuales evitando que dichas jaulas estén enfrentadas unas a otras, siendo fundamental la higiene y la limpieza de las manos de los cuidadores tras la manipulación de estos individuos⁵.

En hogares multi gato la infección por el virus de la leucemia felina es un problema ya que según lo explicado anteriormente la transmisión es a través de los fluidos corporales por lo que la conducta del acicalado^{15,24} entre gatos que mantienen una correcta relación social es una fuente fundamental de transmisión del virus siendo la transmisión por mordedura menos frecuente^{4,5}. En estas situaciones la mejor forma para prevenir la dispersión de la infección otros individuos es aislar al gato infectado en una habitación separada evitando las interacciones con otros compañeros y además todos los gatos que conviven en la casa deben de ser testados para el virus de la leucemia felina para poder identificar si existen como otros portadores^{10,12,15}.

Los gatos que no padezcan la enfermedad deben de ser vacunados¹¹² y separados de los gatos infectados hasta al menos dos meses después de la realización de la primera inmunización dando tiempo a que se realice una correcta inmunización^{1,2,112}. Sin embargo

es fundamental saber que ninguna vacuna proporciona una protección del 100% ^{3,5} especialmente si la presión de infección es elevada lo cual es de esperar si alguno de los gatos del grupo es antigénicamente positivo y por tanto portador. El virus de la leucemia felina también puede ser transmitido verticalmente^{1,3,4} desde una hembra reproductora a su descendencia a través del útero³⁵ y a través de la lactancia por lo que es conveniente que las hembras infectadas sean desechadas del programa de cría y esterilizadas ⁴ si su condición corporal es lo suficientemente estable^{100,101} como para poder afrontar una cirugía.

La frecuencia de la infección por el virus de la leucemia felina suele ser baja en los entornos controlados en los criaderos de gatos con pedigree gracias a la rutina¹²⁶ de análisis eliminación de los gatos positivos. Sin embargo es necesaria una vigilancia exhaustiva para evitar la introducción del virus en estos centros^{40,41,42} ya que factores como la vida en colectividad, la mezcla de nuevos individuos utilizados como sementales o nuevas hembras de cría pueden suponer una fuente de infección^{38,39}.

Es recomendable mantener una rutina de testaje ^{27,30} una o dos veces al año y sólo se utilizarán para la cría aquellos gatos sanos de los cuales se conoce su estado inmunitario. Cuando se realiza el análisis por primera vez todos los gatos deben de dar negativo para los dos análisis realizados con un intervalo de 60 días ^{4,5} en los cuales se mantendrá el periodo de aislamiento y eliminándose los gatos infectados del centro.

El contacto con otros gatos debe quedar limitado a los animales procedentes de establecimientos que apliquen un programa^{4,5,27} de testaje frente al virus de la leucemia felina similares ³⁵ a los aplicados en el propio criadero o colectividad³⁰, siendo imprescindible testar a las hembras que serán enviadas a otras instalaciones para ser utilizadas como hembras reproductoras antes de dejar el criadero y sólo si el macho ha dado negativo previamente. Una vez que la hembra vuelve al criadero es conveniente mantenerla aislada y volver a testarla^{24,35}.

Las exposiciones felinas no suelen suponer un riesgo significativo para la transmisión del virus de la leucemia felina dado que en este tipo de exposiciones los gatos permanecen individualmente y se lleva a cabo una correcta pauta de limpieza y desinfección.

En los refugios y protectoras se aprecian diferencias notables^{23,24,26} a nivel geográfico en la incidencia del virus de la leucemia felina. En algunos países como en Reino Unido ^{2,4,5} la frecuencia entre gatos callejeros es muy baja mientras que en otros países la incidencia es considerablemente más alta habiendo incluso diferencias regionales dentro de un mismo país. Se recomienda el testaje ²⁵ de todos los animales para el virus de la leucemia felina a la entrada del refugio manteniéndoles aislados hasta que se confirme su estado inmunitario frente al virus de la leucemia felina y al resto de enfermedades infecciosas. Si no es posible el alojamiento de los gatos de manera individual se recomienda realizar dos grupos en los que se establezcan los positivos y los negativos ante la leucemia felina siendo recomendable repetir los análisis 60 días tras la realización del primer test ^{23, 25,26}.

Figura 2.2.3.3: esquema de la patogénesis de la leucemia felina. Actualización clínica de la infección por leucemia infecciosa en gatos. Merial 2009.

2.3.4.- LEUCEMIA FELINA.

SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

2.3.4.- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

La viremia inicial^{1,2,3} ocurre unos días después de la exposición al virus y los signos clínicos son muy inespecíficos, como fiebre, letargia, depresión y anorexia y la duración de estos signos es variable dependiendo del estado inmunológico del gato, carga viral infectante y otros procesos patológicos coexistentes^{1,2,3,4,5}.

INMUNOSUPRESION

La inmunosupresión ocasionada por el FeLV es más compleja y severa que la originada por FIV. Algunas alteraciones^{1,2} asociadas con atrofia del timo, linfopenia, neutropenia, anomalías de los neutrófilos, pérdida de los CD4+, y mucho más importante pérdida de los CD8+².

Esta inmunosupresión puede tener consecuencias^{1,4} tales como el desarrollo de infecciones frente a las cuales suelen ser resistentes como *Salmonella* spp. o puede haber una exacerbación de los signos clínicos originados por otros patógenos como infecciones por poxvirus, *Mycoplasma haemofelis* y *Cryptococcus*, y microorganismos que normalmente no son patógenos como *Toxoplasma gondii*.

La coinfección por FeLV^{18,26} puede además predisponer a enfermedades refractarias² como las estomatitis y la rinitis crónica o los abscesos subcutáneos que pueden tardar mucho más de lo normal en resolverse.

ENTERITIS

El virus de la FeLV^{70,71,72} tiene predilección por las células de las criptas intestinales^{2,4} por lo que los gatos que padecen FeLV tienen asociadas diarrea, pérdida de peso, melena y anemia refractarios que no responden correctamente a los tratamientos sintomáticos convencionales^{3,4,5}.

Figura 2.3.4.1: proctitis asociada a una enteritis por FeLV (Foto B. Unzeta)

MIELOFIBROSIS

Consiste en la proliferación de los fibroblastos^{2, 5} en la médula ósea a consecuencia del continuo estímulo regenerativo lo que se manifiesta con múltiples citopenias mostrando una escasa celular a nivel medular y una marcada proliferación de fibroblastos que sustituyen a los precursores de las diferentes líneas celulares⁵.

ANEMIA

Suele ser casi una constante en los animales positivos a FeLV con signos clínicos de enfermedad y en más de la mitad de los casos se trata de una anemia no regenerativa con un índice de reticulocitos menor de 2.5^{2, 5, 9}.

Los signos clínicos asociados⁵ a la anemia suelen ser disnea/taquipnea, palidez de mucosas, taquicardia, polidipsia, pica, prurito facial y debilidad.

La anemia en los cuadros asociados a FeLV puede ser de diferentes tipos:

Anemia regenerativa:

Los gatos con este tipo de anemia presentan un recuento^{2, 4} alto de reticulocitos, anisocitosis y policromasia. En la mayor parte de estos pacientes la anemia es de tipo

inmunomediado y secundaria a infecciones^{5,11,12} como las ocasionadas por *Mycoplasma spp.*, o bien por sangrados secundarios a trombocitopenias de tipo inmunomediado.

Representan aproximadamente el 10 %^{4,5,6} de las anemias secundarias a FeLV e incluyen diferentes tipos de anemia:

- Anemia hemolítica^{1,2,3}: algunos gatos positivos a FELV pueden sufrir coinfecciones con hemoplasmas que son parásitos hemáticos que provocan anemias de tipo hemolítico
- Anemia inmunomediada^{1,2,3}: en el frotis se observan numerosos esferocitos y “pilas de moneda” que son hallazgos patognomónicos. Se cree que el mecanismo por el cual se produce este tipo de anemia es debido a la producción de anticuerpos frente a las proteínas víricas unidas a la superficie de los eritrocitos y sus precursores.
- Anemia hemorrágica^{1,2,3}: El FeLV puede producir la destrucción por mecanismos inmunomediados de los precursores plaquetarios en la médula ósea o la destrucción inmunomediada de las propias plaquetas. Suele haber recuentos plaquetarios no superiores a 50.000/ μ l

Anemia no regenerativa por enfermedad inflamatoria:

La mayoría de los gatos infectados por FeLV sufren este tipo de anemia que es consecuencia directa del efecto del virus sobre la médula ósea.

En este caso el virus infecta tanto a las células hematopoyéticas como a las células del estroma de la médula ósea impidiendo el desarrollo normal de la hematopoyesis. La presencia^{2,5,42} de macrocitosis (MCV >55-60 fl) y normocromasia junto con una anemia no regenerativa debe dirigir el diagnóstico hacia una infección por FeLV aunque debe descartarse que no sea debido a un proceso crónico donde la anemia se debe a la liberación de citoquinas inflamatorias y mediadores de la inflamación. Este tipo de anemias no son severas y suelen cursar con hematocritos entre un 15 % y un 20 %⁵.

Anemia no regenerativa por enfermedad crónica:

No es una anemia específica de FeLV⁵ y se produce por la liberación de citoquinas y mediadores proinflamatorios^{1,2,4} que provocan la retención de depósitos de hierro provocando una anemia de tipo ferropénico en la que el gato en la mayor parte de las ocasiones suele ser asintomático y presenta un valor hematocrito mayor o igual al 20 %³.

La aplasia eritroide pura:

Es frecuente en gatos infectados por el FeLV siendo no regenerativa y en muchos casos tremendamente grave llegando a presentar valores hematocritos^{1,5} cercanos al 10 % . El análisis citológico de la médula ósea suele mostrar una ausencia total de glóbulos rojos, con valores normales del resto de los precursores hemáticos. De todos, el subtipo FeLV-C^{2,5} es el subtipo relacionado con este tipo de anemia.

Anemia aplásica o pancitopenia:

Otras posibles alteraciones hematológicas son aquellas que afectan a varias o todas las líneas de los precursores hematopoyéticos^{1,2,3,5} a nivel de la médula ósea tanto en sangre circulante como a nivel medular por lo que indica un estadio avanzado de la enfermedad. La trombocitopenia^{3,5} es relativamente frecuente debido a la destrucción inmnomediada o bien a la destrucción de los precursores a nivel de médula ósea.

Se aprecia una anemia severa, normocítica y normocrómica, no regenerativa y con un valor hematocrito menor de un 10 %, y una profunda leucopenia que favorece el desarrollo de infecciones secundarias^{2,4,5}.

ALTERACIONES DE LA SERIE BLANCA

El recuento total de los leucocitos en los gatos infectados por el virus de la leucemia se encuentra generalmente disminuido por una neutropenia absoluta con menos de 2500

neutrófilos/ μ l ^{1,4,5} aunque también se pueden producir otro tipo de citopenias como las siguientes.

- **Neutropenia transitoria:**

Ocurre en la fase aguda de la infección dura pocas semanas y puede ir acompañada de una linfopenia y trombocitopenia y una discreta anemia ⁵.

- **Neutropenia persistente:**

En ella hay una hipoplasia mieloide de todos los granulocitos de la médula ósea posiblemente debido a una infección directa de los precursores neutrófilicos ^{4,9} por parte del virus. En ella el recuento de neutrófilos ^{76,77} se normaliza tras el tratamiento con corticoides lo que indica un posible origen inmunomediado.

- **Neutropenia cíclica:**

en ella se observan episodios neutropénicos ^{46,47} que duran de 3 a 5 días a intervalos regulares de 10 a 16 días y en ellas la citología a nivel de médula ósea durante la fase neutropénica manifiesta una hiperplasia o una hipoplasia de los granulocitos con un número desproporcionado de células en fase promielocítica.

- **Linfopenia :**

Se cree que es el resultado de la replicación directa del virus ^{1,2,5} en los linfocitos debido un origen posiblemente inmunosupresor aumentando la susceptibilidad a las infecciones ⁴⁹.

- **Alteraciones linfoproliferativa o leucemias:**

Son neoplasias ^{48,50,51,52} que afectan los glóbulos blancos y se observan con mayor frecuencia la de tipo linfoblástico aunque también linfocítica.

ALTERACIONES DE LAS PLAQUETAS

Las alteraciones relacionadas con las plaquetas ^{4, 5} tienen que ver con cambios ^{95,98,128} en la cantidad, en el tamaño, en la forma, funcionalidad y vida media de las plaquetas. Los

megacariocitos son los precursores medulares de las plaquetas y suelen infectarse por el virus de la leucemia de tal manera que las plaquetas⁹⁵ producidas por estos megacariocitos almacenan también partículas virales

- **Trombocitosis transitoria:**

Se observan macroplaquetas ^{4, 5} es decir plaquetas gigantes en un frotis sanguíneo que alteran de forma errónea los valores del hemograma¹²⁸ ya que los contadores celulares a nivel de plaquetas las confunden con los hematíes.

- **Trombocitopenia inmunomediada:**

A menudo ^{2, 5} se observa asociada a una anemia hemolítica de tipo inmunomediado apareciendo hemorragias a distintos niveles

LINFOMA

Los retrovirus³⁶, juegan un papel muy importante en el desarrollo del cáncer en los gatos y se ha demostrado concretamente que el virus de la leucemia felina puede causar cualquier tipo de^{37,43,44,45,46} tumor, sabiendo que el 20 % ⁵ de los gatos con infecciones persistentes desarrollan neoplasias linfoproliferativas como linfosarcomas^{73,76} y leucemias linfoides^{3,5,52,75} o mieloproliferativas, mientras que el 70-90 %^{5,6} de los gatos con enfermedades mieloproliferativas están infectados por FeLV, este porcentaje varía en los linfomas^{61,63}.

El mecanismo carcinogénico ^{2,51} del FeLV se basa en la integración de su material genético dentro del genoma de las células hospedadoras. Su ARN, como hemos dicho, se transforma en ADN^{10,13,14} gracias a la transcriptasa inversa activando los oncogenes celulares lo que favorece la transformación celular y el crecimiento incontrolado^{5,15}. Por norma general una única integración no es suficiente para que se produzca un daño celular suficientemente importante como para que altere la estructura orgánica ^{52,53} pero si se producen sucesivos daños celulares se producirá un daño estructural.

El tiempo^{65,67} que transcurre entre la infección y el desarrollo del tumor es variable dependiendo de factores como la edad^{5,45,46} del gato, la cepa⁴⁵, el subgrupo de virus^{43,44} y la localización de proceso⁴³. En infecciones experimentales e rango de tiempo oscila entre 1 y 23 meses con una media de 5-6^{2,4,5} meses y cuanto más joven sea el gato infectado, menor es el tiempo de incubación y aparición de los primeros signos clínicos.

Algunos estudios hablan incluso de que un número significativo de más del 25 % de los pacientes negativos a las pruebas de detección de antígeno, muestran provirus^{2,5} FeLV en el tejido tumoral detectado mediante PCR, lo que demuestra la existencia de infecciones latentes o una exposición vírica previa^{2,4,5,9}.

Los tumores hematopoyéticos constituyen el 33%^{37,43} de todos los tumores en gatos de los cuales prácticamente el 90 % son linfosarcomas^{92,93}.

LINFOSARCOMA

Aunque no todos los LSA^{89,90,91} están producidos por FeLV, la infección activa aumenta el riesgo de padecerlo en 62^{2,4,5} veces más en los gatos positivos y en 40^{4,5} veces los gatos negativos pero que en algún momento de su vida se han visto expuestos al virus.

Se considera que existen dos tipos de LSA^{59,61,63} en el gato, los asociados a FeLV y los que no tienen un origen vírico. La mayoría de los LSA de gatos positivos a FeLV^{5,59} proceden de células T e incluyen fundamentalmente las formas mediastínicas, multicéntricas, neurológicas y oculares. Los LSA⁵ de origen no vírico suelen asociarse a linfomas de células localizados a nivel intestinal, renal y nasal.

Antiguamente en las décadas comprendidas entre 1950 y 1980, el 70 %^{1,2,4,5} de los casos de LSA felino tenían una implicación directa del virus FeLV^{4,5}, sin embargo, a partir de 1980 cuando comienzan a desarrollarse cada vez mejores técnicas para el diagnóstico del FeLV^{70,71}, se ponen en marcha campañas de vacunación y se aplican medidas de

prevención y aislamiento, se redujeron considerablemente las neoplasias asociados a FELV hasta valores inferiores al 25 %⁷⁰.

La disminución de los casos de LSA^{55,56} asociado a FeLV pero a su vez el aumento de la frecuencia de procesos oncológicos en los gatos, entre otros el LSA, sugiere el origen no vírico⁵⁶ del proceso como la predisposición genética, las inflamaciones crónicas u otros agentes infecciosos^{55,56}.

La edad de presentación del LSA^{1,5,56} mantiene una presentación en dos grupos. En un primer grupo hay una sobrerrepresentación en un rango de edad inferior a los 3 años^{5,55}, con una media de 24 meses de edad que suelen ser positivos a FeLV, y en un segundo grupo⁵⁶ de animales mayores de 7 años con una edad media de 10 años, siendo negativo a FeLV en su mayoría^{55,56}.

Estudios realizados en EE.UU y Australia^{25,28}, observan una mayor representación de LSA Mediastínico en gatos de razas siamés y orientales y concretamente en los machos.

Una de las grandes dificultades asociadas al estudio de los LSA felinos es la disparidad de criterios^{55,57,58} a la hora de su clasificación clínica además de las diferentes formas anatómicas que presenta según la localización geográfica de que tratemos⁹⁶, que dependerá a su vez de la cepa vírica implicada en el proceso⁹⁸. Además de esto, se considera que hay factores^{58,59} genéticos, ambientales, de manejo o dietéticos que pueden tener que ver en el desarrollo de uno u otro tipo de neoplasia.

Linfoma mediastínico (Figura 2.3.4.2-3)

En la mayoría de los casos se diagnostica en gatos jóvenes, menores⁵ de 3 años, positivos a FeLV en un 70- 80 %⁵ de las ocasiones y que tienen su origen en las células T. En estudios realizados^{97,99,125} en Australia, Europa y EE. UU se ha descrito una sobrerrepresentación en la raza siamés^{1,4,5} y de sexo machos preferiblemente, jóvenes⁵ y negativos a FeLV. El linfoma mediastínico^{5,56,57} se desarrolla a partir de los ganglios mediastínicos o del timo, aunque es frecuente que haya más estructuras afectadas y es que se acompañe de derrame pleural por lo que los signos clínicos más frecuentemente

asociados^{61,63,65} son la disnea, la taquipnea, regurgitación, disfagia y signos generales como anorexia, debilidad, depresión y pérdida de peso puede aparecer incluso un síndrome de Horner ^{1, 5} asociado por presión del nervio simpático o edema facial por compresión de la vena cava craneal⁵. A la exploración puede detectarse un desplazamiento⁵⁴ dorso caudal de los sonidos cardiacos con ausencia de sonidos normales en aéreas pulmonares cráneoventrales y tórax no compresible en el 2º y 3º espacio intercostal². En ocasiones puede acompañarse de linfadenopatía a nivel cervical ventral palpable⁵⁶.

Figura 2.3.4.2-3: linfoma mediastínico. Imagen radiográfica del derrame pleural asociado y de la citología realizada con una muestra del derrame existente en un gato positivo a FeLV con linfoma mediastínico (Foto: B. Unzeta).

Linfoma digestivo (Figura 2.3.4.4): suele afectar a gatos de 7- 8 años en su mayor parte (70-95 %) ^{2, 5}negativos a FeLV y casi el 75 % de los linfomas digestivos son de células B. Puede afectar solo a la mucosa del intestino^{1,5,6} (50-80 %), mucosa gástrica (25 %) o bien válvula ileocecal o colon, o bien a los ganglios mesentéricos o al hígado^{5,73}. La infiltración ^{59,73} a nivel de intestino y estómago puede comprender una infiltración difusa o bien masas que llegan a ser tan importantes que provocan un cuadro obstructivo al invadir por completo la luz intestinal^{58,59}. Los signos clínicos son tremendamente variables desde la anorexia, pérdida de peso, debilidad y letargia, diarrea y/o vómitos, PU/PD, peritonitis y cuadros obstructivos aunque en el 50 % ^{1,2,5} de los casos solo se aprecia debilidad y anorexia.

Figura 2.3.4.4: citología tomada de una masa intestinal en un gato positivo a FeLV con linfoma intestinal. (Foto: B. Unzeta).

Linfoma Multicéntrico: la afectación de los linfonodos periféricos es poco frecuente ⁵³ (4-10% de los casos) por lo que la forma más frecuente es la que afecta a hígado, bazo y linfonodos y menos comúnmente en vejiga, cerebro, pulmones, cavidad nasal, zona retrobulbar, encía y piel ⁵.

Un 30-60 % ^{2,5} de los gatos con linfoma extranodal son positivos a FeLV⁵³ y los signos clínicos son tan variables como localizaciones afectadas haya.

En los casos de linfadenopatía periférica⁵⁶ generalizada positivos a FeLV es necesario distinguir entre el linfoma y los procesos de hiperplasia reactiva que suele afectar más típicamente a gatos jóvenes^{1,5,6} sometidos a estimulación antigénica y que en la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente. Histológicamente ambos procesos son muy similares y suele ser necesario emplear técnicas de inmunohistoquímica que confirmen el diagnóstico^{53,57}.

Linfoma extranodal: hace referencia a todas aquellas localizaciones no linfoides en las que pueda asentar el linfoma como son los ojos, el SNC, riñón, cavidad nasal y piel. Su incidencia es variable ^{52,57} así como la edad de presentación y entre un 20 y 60% de los casos, son positivos a FeLV^{1,5,89,90}.

- Linfoma renal Figura 2.3.4.5): constituye un 5 % de todos los linfomas⁵ aunque en algunos estudios se hace referencia a una incidencia que supera el 60 %. Suele afectar a gatos adultos mayores de 7 años ^{5, 53} y en un 25 % de los casos tiene un origen vírico. En la mayoría de los casos estos tumores proceden de células B^{5,90}

y los signos clínicos que lo acompañan están relacionados con los derivados de una insuficiencia renal^{74,81} con azotemia, anorexia, pérdida de peso, PU/PD, renomegalia uni o bilateral. En algunos estudios se relaciona el linfoma renal como el origen de los linfomas nerviosos^{2,5} considerando éstos como una consecuencia de los primeros hasta en un 40-50 % de los casos.

Figura 2.3.4.5: citología tomada de una masa renal en un gato positivo a FeLV con linfoma intestinal. (Foto: B. Unzeta).

- Linfoma nasal (Figura 2.3.4.6): constituye el 10 % de los linfomas felinos^{2,5,52} pero en contadas ocasiones tiene un origen vírico, más bien se considera como una de las presentaciones del linfoma^{2,5} multicéntrico que evoluciona hacia formas sistémicas. Los signos clínicos asociados incluyen ruidos respiratorios, disnea, anorexia, fatiga, dolor y deformidad facial⁵².

Figura 2.3.4.6: radiografía laterolateral de un gato con una masa en los senos nasales que posteriormente se confirmó mediante inmunohistoquímica, que era un linfoma nasal en un gato que previamente se diagnosticó de FeLV. (Foto: B. Unzeta).

- Linfoma neurológico: aproximadamente el 10- 12 % de los gatos con linfoma^{5,56} presentan afectación del SNC. Antiguamente la mayoría de los gatos afectados eran jóvenes, en su mayoría positivos a FELV (> 80%) y con una localización extradural sin embargo en la actualidad se describe una mayor incidencia en gatos adultos negativos a FeLV con una localización intracraneal o intramedular^{2,5,56,57}. Los signos clínicos cursan con convulsiones, ataxia e incoordinación, afectación de pares craneales y nistagmo. En el caso de los linfoma intramedulares⁵⁸, suelen desarrollarse entre la 2º vértebra torácica y la 4º lumbar ocasionando problemas de neurona motora superior que puede progresar de forma lenta o muy rápida^{5,58}
- Linfoma ocular (Figura 2.3.4.7): Puede ser uni o bilateral ^{3,4,5} y en la mayoría de los casos se suele apreciar antes una afectación sistémica. Puede afectar a cualquier parte del ojo o del espacio retro bulbar aunque suele cursar con alteraciones difusas o nodulares a nivel de la úvea ⁶⁰. Los signos clínicos son variables incluyendo fotofobia, blefaroespasmo, epifora, hipema, uveítis, desprendimiento de retina, etc...⁶⁰

Figura 2.3.4.7: hipema como única lesión presente en un gato positivo a FeLV. (Foto: B. Unzeta).

- Linfoma cutáneo: aunque en los casos de linfoma multicéntrico también puede haber afectación⁶² cutánea, suelen ser en su mayoría casos primarios que suelen afectar a gatos mayores^{82,83,84} de 10-12 años negativos a FeLV que pueden aparecer como masas solitarias^{84,85} o múltiples, a nivel de piel o subcutáneo, y

tradicionalmente se diferencian dos formas derivadas de los linfocitos T y de los linfocitos B^{82,84,85}.

En la mayoría de los gatos con linfoma, los resultados analíticos no permiten confirmar o descartar la presencia de un tumor aunque sí nos permite hacer una valoración del estado del paciente y emitir un pronóstico probable.

La presencia de anemia es frecuente en gatos positivos^{47,52} (68 % en gatos positivos frente al 10 % en los gatos negativos) siendo tradicionalmente no regenerativa, normocítica y normocrómica. Las alteraciones de la serie blanca son muy variables^{5,49,50}, leucocitosis con neutrofilia en el 35-45 % de los casos, leucopenia en el 21 % de los casos, linfopenia en el 48 % de los casos, linfocitosis en el 20-60 %⁴⁹ de los casos, o la presencia de linfoblastos en sangre periférica que se asocia a generalmente a la infección por FeLV^{49,50}.

Las alteraciones bioquímicas^{2,5,52} son variables según la infiltración oncológica de los diferentes órganos y los síndromes paraneoplásicos asociados como hipoalbuminemia en el 75 % de los casos, la hipercalcemia o hiperproteïnemia aunque estas dos últimos son más frecuentes en los perros que en los gatos.

El estudio histopatológico^{1,5,98,128} de los órganos afectados es indispensable para el diagnóstico y el estadiaje del tumor, aunque es más imprescindible aún acompañar estos estadios citológicos del análisis de la médula ósea ya que la proporción de pacientes con linfoma de bajo grado^{36,53} o muy diferenciados es relativamente alta y en estos casos la sensibilidad de la citología como herramienta diagnóstica es mínima⁵⁴. La realización en estos casos de técnicas de diagnóstico molecular^{54,95,98} es útil ya que histológicamente las lesiones malignas y benignas son similares. Las técnicas de PCR⁹⁸ aplicadas sobre las muestras de tejidos obtenidas, permiten detectar partículas virales en gatos que pueden ser serológicamente negativos, demostrando que aun en estos casos, estos pacientes pueden ser positivos al virus^{98,128}.

Como parte del tratamiento se emplean técnicas quirúrgicas para la resección de las masas si es posible, quimioterapia mediante la utilización^{2,5,77} de vincristina, ciclofosfamida,

prednisona, doxorubicina metotrexato, L- Asparraginas y lomustina, o bien radioterapia.

La respuesta de estos pacientes a los tratamientos^{1,4,5} impuestos son variables dependiendo en gran medida de variables como la forma de presentación, coinfección por FeLV, grado de afectación del paciente, edad del mismo y tipo de protocolo empleado.

En estos pacientes en los que se emplean protocolos multimodales de tratamiento, la remisión completa llega a ser de un 40 %^{1,2,3,4} experimentando supervivencias prolongadas superiores a los 2 años⁵.

LEUCEMIAS

Casi el 90 %^{48,41,42} de los gatos con leucemias mieloides y linfoides son positivos a FeLV⁵.

Todos los procesos leucémicos^{42,75} (Figura 2.3.4.8-9) se caracterizan por la infiltración de la médula ósea por el tipo celular afectado acompañado o no de células neoplásicas en sangre circulante⁷⁶ (en caso de no haber células malignas en sangre se denominan leucemias aleucémicas o subleucémicas)^{5,78}.

Las formas agudas^{51,52,75} producidas por la proliferación de formas blásticas (>30 % de blastos en médula ósea) son enfermedades de curso agudo y rápido que se caracterizan por una anemia severa, esplenomegalia y fiebre^{76,77,78}. Es la forma de presentación⁵ más común afectando fundamentalmente a la serie linfocítica⁷⁶ y representando el 15-35 % de todas las neoplasias hematopoyéticas^{77,78}.

Figura 2.3.4.8-9: imágenes citológicas de frotis sanguíneos en animales con leucemia aguda y positivos a FeLV. (Foto: B. Unzeta).

Las formas crónicas⁷⁶ desarrollan una sintomatología mucho más inespecífica y de curso más lento con células maduras y bien diferenciadas fundamentalmente,^{2,5,78}.

Las leucemias felinas más frecuentes son de origen linfoide^{76,77,78} con una mayor incidencia de las formas agudas de modo que el 60-80 %^{5,78} de los gatos con leucemia linfoblástica aguda son positivos a FeLV siendo su pronóstico poco favorable con un corto periodo de supervivencia^{78,79}. La leucemia linfocítica crónica es poco frecuente en pacientes felinos y la mayoría de los gatos afectados son negativos a FeLV^{5,78}.

Las leucemias mieloides^{5,78,79} afectan a la serie eritroide, granulocítica, monocítica y megacariocítica. Este tipo de leucemias puede ser aguda o crónica:

- Aguda: son un trastorno raro en el gato 5 que se caracterizan por presentar un recuento de blastos en la médula ósea de más de un 30 %^{78,79,80}.
- Crónica: se produce la proliferación de gran cantidad de granulocitos bien diferenciados con desviación a la izquierda mientras que las formas inmaduras representan solo el 3-7 % del total e leucocitos^{75,76,78}. Se clasifican en:

- Leucemia granulocítica preleucémica o subclínica: con leucopenia y neutropenia persistentes.
- Leucemia eosinofílica hay eosinofilia persistente con eosinófilos maduros e inmaduros tanto en médula ósea como en sangre periférica.
- Leucemia mielomonocítica: es una forma frecuente de leucemia y en ella hay una transformación maligna de los monocitos y neutrófilos.
- Alteraciones mieloproliferativas o preleucémicas^{5,79,80} que afectan a células de la serie nulocítica, monocítica, megacariocítica y eritrocitaria tanto en médula ósea como en sangre periférica con anemia no regenerativa con un hematocrito del 5-15 %.

En la exploración clínica es frecuente encontrar⁷⁹ esplenomegalia, ictericia, fiebre y depresión y el pronóstico es muy pobre. Estas alteraciones pueden ser agudas⁸⁰ si afectan a células inmaduras y con una supervivencia de 2-3^{79,80} meses tras el diagnóstico o crónicas si afectan a las células madre en la médula ósea, con un periodo de supervivencia tras el diagnóstico de 1-3 años^{5,79,80}.

FIBROSARCOMA

Solo el 2 % de los fibrosarcomas felinos están inducidos por la presencia del virus. Los virus del sarcoma felino son híbridos que resultan de la combinación de ADN del provirus FeLV con proto-oncogenes^{2,3,4} del gato. Cuando el ADN derivado del FeLV se inserta cerca de un proto-oncogen y lo incorpora al provirus, se produce la formación del FeSV.

Este híbrido depende del FeLV para su replicación por lo que los gatos con FeSV son positivos a FeLV^{3,5}. El efecto de este virus recombinante se ejerce siempre sobre os fibroblastos, de forma que siempre induce la formación de fibrosarcomas y no se ha descrito la transmisión natural^{92,93} del FeSV.

Suelen tener una presentación multicéntrica ^{78,80} y afectar a gatos jóvenes, caracterizándose por presentar un crecimiento rápido y ulceración. El potencial metastásico es de aproximadamente un 30 % ⁹⁵ y el pronóstico es muy pobre con escasa respuesta a los tratamientos.

El fibrosarcoma múltiple^{5,72} en gatos jóvenes y virémicos se ha asociado ocasionalmente con el virus del fibrosarcoma felino un virus recombinante originado del serotipo FeLV – A con oncogenes celulares⁷⁸.

El diagnóstico del fibrosarcoma ^{5,95} (Figura 2.3.4.10) se basa en el desarrollo de una masa de rápido crecimiento en un punto de inyección con una necrosis central. El diagnóstico mediante citología es solo posible en aproximadamente el 50 % ^{99,128} de los casos mientras que en el resto termina siendo necesario el análisis histopatológico y en ocasiones técnicas más avanzadas de inmunohistoquímica.

Figura 2.3.4.10: imagen citológica de un fibroblasto con diferentes criterios de malignidad en un fibrosarcoma de un gato positive a FeLV. (Foto: B. Unzeta).

Es imprescindible realizar técnicas ⁹³ avanzadas de diagnóstico por imagen como TAC o RMN para valorar la profundidad a la que llega el tumor^{92,93} y valorar hasta donde hay que llegar con márgenes amplios de 3-5 cm. en la cirugía y en la radioterapia^{89,90} (la diferencia es de 4 meses de tiempo de sobrevida si no se extirpan márgenes amplios y de 16 meses si se llega a eliminar un margen suficiente^{92,93}).

La tasa de recurrencia^{78,79} después de la extirpación quirúrgica completa puede ser relativamente alta (30 a 70%) por lo que a menudo se recomienda tratamiento adyuvante con radioterapia⁷⁹ que se puede utilizar ya sea después de la operación, antes de la cirugía o una combinación de ambos.

El objetivo de la radioterapia preoperatoria ⁹⁵ es reducir la masa del cáncer y para reducir los restos de tumor microscópico que invaden el tejido subcutáneo mientras que la radioterapia postoperatoria^{5,95,96} se utiliza para "limpiar" la enfermedad microscópica residual.

Se ha demostrado que la combinación de cirugía y radioterapia ⁹⁵ aumenta el éxito del tratamiento, sin embargo, a pesar de los éxitos reportados cuando se combinan la cirugía y la radioterapia, la tasa de recurrencia sigue siendo alta, y por lo tanto se requieren terapias adicionales para mejorar aún más los resultados del tratamiento^{95,96}.

También se ha propuesto el uso de cirugía y quimioterapia combinadas para mejorar la tasa de supervivencia de estos pacientes pero no se ha demostrado suficientemente.

La tasa de recurrencia es aproximadamente del 70% ^{5,94}.

OTROS PROCESOS ASOCIADOS A FELV

El virus de la leucemia felina provoca un cuadro de inmunosupresión^{1,4,5} que favorece el desarrollo de infecciones oportunistas⁵ de origen vírico (como calicivirus, herpesvirus, PIF o panleucopenia), parasitario (como Toxoplasma o demodex), de origen fúngico (Figura 2.3.4.11) (hongos dermatofitos) o bacteriano (hemoplasmas).

Figura 2.3.4.11: gatito positivo a FeLV con dermatofitosis en la zona escapular derecha (Foto B. Unzeta)

A nivel reproductivo podemos encontrar abortos, infertilidad, reabsorción fetal y muerte neonatal y endometritis bacteriana ^{2,3,5}. También se describe el “fading kitten síndrome” que consiste en que los gatitos infectados a través de la madre durante la gestación, sufren una atrofia tímica ^{5,82} que cursa con una inmunosupresión grave del gatito que lo hace susceptible al desarrollo de cualquier infección oportunista y cursa con debilidad, hipotermia, deshidratación y muerte⁸².

A nivel gastrointestinal, es importante saber que el virus de la leucemia felina puede cursar también con un cuadro de enterocolitis ^{g^{1,2,3,5}} grave similar a la panleucopenia con una alta mortalidad.

A nivel neurológico podemos tener alteraciones^{1,4,5} locomotoras, anisocoria, alteraciones del comportamiento, midriasis, incontinencia urinaria, vocalización excesivas, hiperestesia, parálisis y síndrome de la pupila espástica en gatos ⁵.

A nivel dermatológico ^{2,4,5,84,86,87} los cuadros que podemos encontrar asociados a FeLV son:

- Dermatitis de células gigantes. Se caracteriza por la presencia de lesiones^{62,82,83} ulceradas, costrosas, alopecicas y descamativas en la zona de cara, cuello y tronco que pueden acompañarse de signos generales como depresión, anorexia y pérdida de peso^{5,83}.
- Cuernos epidérmicos. Pueden aparecer^{4,84,85} en solitario o por grupos en la cara o en las almohadillas plantares fundamentalmente y consisten en una hiperplasia ortoqueratótica.
- Vasculitis: hay necrosis^{5,6} de los pabellones auriculares y del extremo distal de la cola debido al depósito de inmunocomplejos a estos niveles.
- Condritis plasmocitaria: es poco frecuente^{1,5,62} y se caracteriza por la hinchazón generalmente simétrica más o menos dolorosa de los pabellones auriculares.

Figura 2.3.4.12: vasculitis y úlceras en cabeza y cuello en un gato positivo a FeLV.

2.3.5.-LEUCEMIA FELINA. **DIAGNÓSTICO**

2.3.5.- DIAGNÓSTICO

Debido a la gran variabilidad de signos clínicos y a los diferentes estadios virales que puede padecer el gato así como las fases de latencia, el diagnóstico de FeLV se hace complicado (Fig.2.3.5.1).

Los protocolos diagnósticos y sus particularidades técnicas hacen necesario que todos los gatos^{15,16,18} enfermos sean testados con independencia del tipo de enfermedad que padezcan o sus signos clínicos ya que hay una gran variabilidad en cuanto a su presentación, a todos los gatos nuevos que vayan a ser introducidos en un grupo o colectividad, a todos aquellos que no hayan sido testados previamente, a todos aquellos gatos que vayan a ser empleados como donante de sangre, a todos aquellos que tengan un alto riesgo a ser infectados como los gatos que salen al exterior y hogares multigato y finalmente a todos los gatos que vayan a ser vacunados frente a FeLV.

Además se recomienda^{15,16} que, debido a la etiopatogenia del virus y a las particularidades de la patogénesis del virus, todos estos gatos sean vueltos a analizar pasadas 6 semanas con el fin de evitar un error en el diagnóstico inicial por encontrarse en la primera fase de la enfermedad y no haber aún una seroconversión. Y es necesario tener en cuenta los posibles resultados falsos positivos y negativos debido a los posibles errores inherentes a las diferentes técnicas (Figura 2.3.5.2).

Es importante conocer los mecanismos de actuación y detección en que se basan las herramientas diagnósticas con las que contamos ya que normalmente empleamos de modo habitual la inmunocromatografía o los test ELISA cuyo resultado no interfiere en modo alguno con la vacunación del paciente ya que detectan antígenos en lugar de anticuerpos.

Fase	Duración	Qué ocurre	Elisa en sangre	IFD en sangre	PCR en sangre	PCR en médula
1	2-12 dpi	Replicación en tejido linfóide de orofaringe	-	-	-	-
2	2-12 dpi	Diseminación linfocitos y monocitos circulantes. Viremia transitoria	+	-	+	-
3	2-12 dpi	Replicación en ganglios linfáticos	+	-	+	-
4ª	2-6 spi	Infección de médula ósea	+	+	+	+
4b	Años	Fase de latencia: infección de MO sin viremia	-	-	-	+
4c	Años	Discordante: fase de latencia en cualquier órgano sin viremia	+/-	-	-	-
5	4-8 spi	Viremia persistente: replicación en células pluripotenciales	+	+	+	+

Figura 2.3.5.1: tabla resumen de la respuesta a los diferentes test diagnósticos según la fase de infección. Tomada del libro “Enfermedades infecciosas felinas” de Palmero, M., y Carballés, V.

1-Métodos de detección directa

Cultivo y aislamiento del virus

El aislamiento del virus ^{1,2,3,5} en cultivos celulares ha sido considerado como el procedimiento “gold estándar”; sin embargo es una prueba difícil técnicamente y no se considera como una prueba de realización habitual.

PCR para la detección del AND del provirus

La PCR es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad y puede ser concluyente en muestras en que la detección de antígeno p27 no ofrezca resultados claros, de modo que si aparece un resultado positivo es positivo al diagnóstico de FeLV mientras que si el

resultado es negativo, no lo excluye totalmente. Se puede realizar en cualquier tejido orgánico.

Los resultados obtenidos clasifican la infección de la siguiente manera ⁵:

- Latencia: ELISA negativo y PCR de ADN positivo en sangre y médula
- Viremia: ELISA positivo y PCR de ADN positivo
- Discordantes: PCR en el tejido afectado positivo y tests de pruebas negativas.

PCR para la detección del virus ARN

La detección del virus ARN añade un nuevo enfoque al diagnóstico de la infección por FeLV. Mediante este test, el ARN presente en sangre entera, suero, plasma, saliva o heces, es excretado y transcrito mediante la ARN polimerasa en ADN que es amplificado mediante la PCR en tiempo real. Esta técnica permite la detección y cuantificación del virus en ausencia de células.

En muchos casos los gatos son testados para FeLV de modo individual, sin embargo en las circunstancias en que los costes no lo permiten¹⁰⁰, se pueden tomar conjuntamente muestras de saliva de un numeroso grupo de gatos de modo conjunto, ya que la sensibilidad del test para la detección del virus es muy alta y es capaz de detectar⁵ una sola muestra positiva de entre 30 muestras diferentes.

La utilidad de los estudios de PCR radica en aquellos pacientes en los que los test ELISA o IFA ofrecen resultados discordantes o en aquellos gatos en los que se sospecha de una infección latente debido a la clínica pero cuyos resultados analíticos no hayan sido confirmados. Las muestras recomendadas, pese a que puede utilizarse cualquier muestra de material biológico son médula ósea, nódulos linfáticos o tumores.

Si el resultado de la PCR es positivo-

- ✓ Significa que existe material genético del virus en el genoma del gato.
- ✓ En un gato clínicamente sano puede ser debido a que aunque el animal haya hecho frente a la enfermedad y pueda haber quedado material genético del virus dentro del genoma del gato.

Si una PCR es negativa nos indica que:

- ✓ El gato está libre de la infección
- ✓ Que el gato tenga una cepa el virus no detectable por PCR ya que puede haber mutado por lo que es importante interpretar estos resultados con cautela.

A pesar de todas las pruebas diagnósticas de las que disponemos, en la clínica diaria surgen dilemas a la hora de establecer un diagnóstico preciso.

2- Métodos de detección indirecta

ELISA

Es el test de elección como test rutinario en consulta. Este método detecta el antígeno viral, la proteína p27 de la cápside del virus soluble en suero o plasma. De esta manera este test dará un resultado positivo, en la fase de viremia, antes de que el virus llegue a la médula ósea por lo que estos gatos pueden tener una viremia transitoria o permanente dependiendo de que tras la viremia inicial ^{97,98} puedan recuperarse o no. Es un test muy fiable pero tiene sus limitaciones ya que la especificidad diagnóstica es menor del 100 % lo que es especialmente importante en aquellas poblaciones con una muy baja prevalencia o cuando gatos sanos ofrecen un resultado positivo al test ^{5,96}. Esto significa ^{1,3,4,96} que el valor predictivo positivo es de un 80 % mientras que el valor predictivo negativo es del 96-100 %.

El test ELISA permite detectar la viremia a partir de las 3 semanas postinfección ^{1,3}.

Si el resultado ELISA es positivo puede significar lo siguiente:

- La infección está en fase de viremia
- La viremia puede ser eliminada o progresar a infección permanente

- pueden ocurrir falsos positivos con relativa frecuencia debido a que tiene una menor especificidad por lo que se recomienda siempre realizar un test confirmatorio.

Si el resultado del ELISA es negativo se puede interpretar que:

- El gato no está infectado
- El gato se encuentra en estadios iniciales de la infección (< 28 días)

Es relativamente raro que haya falsos negativos debido a que el test tiene una alta sensibilidad.

Es necesario volver a analizar los gatos negativos pasados 3 o 4 semanas.

Inmunocromatografía

Estos test están basados en el mismo principio que el ELISA ^{1,3,5} aunque requieren cantidades menores de muestra y revelan la presencia de anticuerpos. La sensibilidad y especificidad son igual que en el ELISA, cercanas al 100 % ^{96, 104}.

Inmunofluorescencia indirecta (IFA)

Fue el primer método que permitió detectar la infección por FeLV en condiciones de campo en 1973 y se basaba en la observación de los granulocitos, linfocitos, y plaquetas en gatos virémicos que tuviesen proteína p27; sin embargo esta prueba tiene una baja especificidad, por lo que se considera una buena herramienta para la detección de una fase de viremia persistente ^{101,102} que tiene lugar entre 2-12 semanas postinfección o incluso más tarde ⁵ y por lo tanto como prueba confirmatoria de un tesado de viremia y no como test de cribado para una población.

La muestra ideal es un frotis de sangre entera sin anticoagulante.

Si el resultado de la IFA es positivo:

- Indica la presencia de una infección persistente pero no de una enfermedad
- No se puede predecir la morbilidad de los gatos con un resultado positivo a IFA ya que esto dependerá de diversos factores
- Los gatos con resultados positivos deben ser analizados de nuevo ya que puede haber falsos positivos.

Si el resultado de la IFA es negativo, se puede interpretar que:

- El gato está libre de infección en estadios no iniciales de la infección
- Puede haber falsos negativos debido a que el antígeno vírico se detecta principalmente en neutrófilos y plaquetas, por lo que animales que presenten citopenias asociadas serán negativos.

Discordancias entre resultados a pruebas diagnósticas (Fig.xxx)

Lo más probable es que estos pacientes se encuentren en estadios iniciales de la infección en los que el virus se encuentra circulante en sangre por lo que el test ELISA ofrece un resultado positivo mientras que aún no le ha dado tiempo a introducir su material genético en el genoma del gato por lo que el IFA es negativo. Pasados 60 días se recomienda repetir la prueba de modo que ambos test ofreciesen el mismo resultado. Si esto no ocurre puede ser porque:

- 1- ELISA positivo e IFA negativo: existen gatos con infecciones localizadas en pacientes en los que su propio sistema inmunitario es capaz de aislar al virus evitando que infecte la médula ósea. Sin embargo hay que tener en cuenta que en el momento que haya una situación inmunocomprometida el virus podría progresar y multiplicarse provocando una viremia persistente
- 2- ELISA negativo e IFA positivo. Esta situación es poco probable así que si tiene lugar se recomienda repetir la prueba.

- 3- PCR positivo y ELISA e IFA negativo. La PCR tiene una sensibilidad mayor que el ELISA o la IFA por lo que es capaz de detectar cantidades mínimas de material genético viral en aquellos pacientes con infecciones latentes. Los falsos positivos pueden ocurrir cuando el laboratorio técnico no está familiarizado con la técnica o cuando hay contaminación de las muestras.

El valor pronóstico de los test en gatos sanos que viven dentro del hogar es relativamente bajo. Esto significa que todos los test mencionados hasta ahora son capaces de detectar la presencia del virus, que no significa lo mismo que detectar la presencia de enfermedad por lo que hay pacientes que siendo positivos mantienen una buena calidad de vida durante bastante tiempo antes de poder empezar a mostrar signos de enfermedad.

Sin embargo el valor pronóstico de los test en gatos enfermos con viremia persistente o con una enfermedad relacionada con la presencia del virus tiene un pronóstico reservado

Técnica en sangre	Falsos positivos	Confirmación	Falsos negativos	Confirmación
ELISA	Hemólisis de sangre completa	Repetir test ELISA en plasma/suero o confirmar por PCR/IFD		
	Anticuerpos en sangre	Confirmar por PCR/IFD		
IFD	Frotis gruesos con alta fluorescencia de fondo	Repetir con frotis más finos o mediante PCR/ELISA/Cultivo	Primeras semanas postinfección	Confirmar mediante cultivo, PCR, ELISA o repetir 3 semanas después
			Neutropenia, linfopenia o trombocitopenia	Confirmar mediante PCR/cultivo
PCR	Contaminación de la muestra con material genético de otro gato	Repetir PCR o confirmar mediante IFD, ELISA/cultivo	Infección latente	Confirmar mediante IFD/PCR en MO o tejido sospechoso

Figura 2.3.5.2: Posibles errores diagnósticos con las diferentes técnicas. Tomada del libro “Enfermedades infecciosas felinas” de Palmero, M., y Carballés, V.

2.3.6.- LEUCEMIA FELINA. **TRATAMIENTO**

2.3.6.- TRATAMIENTO

Los estudios clínicos de que disponemos hasta la fecha otorgan una esperanza de vida relativamente corta de no más de 3 años ^{1,2,5} a los gatos que son diagnosticados por FeLV, sin embargo, la experiencia clínica de muchos autores reconoce tener abundantes datos para asegurar que muchos pacientes pueden vivir más allá de estos 3 años ^{1,2} con una buena calidad de vida e incluso morir de causas completamente ajenas al virus. Es importante resaltar que la decisión de eutanasiar o de tratar a un gato infectado ⁵ por el virus de la FeLV dependerá de factores como el estilo de vida del gato, si es indoor o outdoor, de si convive con más animales, y el estado de salud previo del gato ^{1,2}.

Manejo clínico general:

- Los gatos infectados por FeLV deben mantenerse indoor⁴ para evitar la diseminación del virus a otros gatos dentro de su entorno, además de evitar ser infectado con otras cepas ^{1,2,3,5} de virus FeLV u otros patógenos que puedan contribuir a la inmunosupresión del individuo y el empeoramiento de la patología o el debilitamiento del paciente ^{4,5,18}.
- Los pacientes positivos a FeLV pero asintomáticos ^{3,4} desde de un punto de vista clínico, deben ser reevaluados cada 6 meses a un año.
- Se recomienda la esterilización tanto de machos ¹ como hembras positivas a FeLV para minimizar el riesgo de transmisión ^{1,2,5} y para evitar el estrés fisiológico que provoca el celo.
- Estos pacientes deben de recibir una dieta comercial² equilibrada.
- Los protocolos vacunales en animales positivos a FeLV ^{3,5} están sujetos a debate ya que si bien es recomendable evitar posibles infecciones concomitantes para lo

cual es necesario la vacunación frente al resto de habituales agentes infecciosos, también es cierto que la inmunidad generada por estos pacientes no será la correcta frente a los agentes frente a los cuales se vacuna. Se recomienda el uso de vacunas inactivadas ya que las vacunas vivas atenuadas pueden tener cierto potencial patogénico y mostrar enfermedad clínica^{3,5}.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Si tenemos un animal enfermo, es necesario reconocer de un modo temprano que síndromes afectan al gato para instaurar el mejor tratamiento^{1,2}.

Son frecuentes las infecciones^{1,2,4} por *Mycoplasma* que cursa con anemia, gingivitis y gingivostomatitis, linfomas, leucemias y sarcomas

INMUNOMODULADORES

Existen pequeñas evidencias de que los inmunomoduladores^{1,5,9} muestran beneficios en el control de determinados síndromes clínicos en gatos asociados a FeLV sin embargo, los estudios realizados con grupos control no mostraron una diferencia significativa⁵. Su función es^{1,2 103,106,107} disminuir la velocidad de proliferación de las células infectadas por el virus, disminuir las alteraciones estructurales y funcionales de las células infectadas e inducir la síntesis de proteínas que degradan el ARN viral^{4,5,6}.

Se conocen dos tipos de interferones:

- Tipo I: ^{103,107,108} alfa, beta y omega tienen una función antiviral y antiproliferativa.
- Tipo II: ^{103,106,107} gamma con función inmunomoduladora.

En los estudios realizados con **interferón alfa**^{109,110,113} en gatos infectados con el virus de la inmunodeficiencia felina se demostró su efectividad sin embargo existen escasas evidencias de que esto sea igual en gatos infectados por FeLV^{103,113}. Sin embargo y pese a que no hay evidencias científicas que lo corroboren, muchos autores afirman que en su experiencia, los gatos tratados con interferón alfa presentaban una mejoría clínica¹⁰³ y

vivían más tiempo que los gatos no tratados ^{2,4,5}. Tiene efectos inmunomoduladores y antivirales siendo más efectivo en las fases no tumorales de la enfermedad ^{1,2,115,116,117}.

La dosis recomendada ^{5, 103,105} es de 30-60 UI /24 h en semanas alternas hasta la remisión de los signos clínicos. Se desconoce el mecanismo ¹ por el cual el interferón alfa ejerce su acción, pero lo que hay que saber es que es una proteína de origen humano por lo que su administración parenteral puede conllevar el desarrollo de anticuerpos que limiten su eficacia a dosis altas ⁵.

El tratamiento de la viremia ocasionada por FeLV demostró una significativa mejoría tras el tratamiento con **interferón omega felino**, además de mejorar la supervivencia de estos gatos aunque no condujo a una seroconversión completa y no ¹⁰⁹ tiene como efecto secundario la formación de anticuerpos como el interferón alfa, así que es el único interferón de uso veterinario con licencia de uso en Europa y Japón ^{115,117}.

El interferón omega inhibe la replicación del virus ^{113,114,115} en estudios in vitro (1 MU/kg SC /24h 5 días consecutivos y repetir 3 ¹¹⁸ veces con varias semanas de intervalo entre cada semana de tratamiento.

En este estudio ^{5,103,106} se encontró una diferencia significativa en el tiempo de supervivencia entre el grupo de animales no tratados con interferón a los que sí lo fueron sin embargo no se midieron parámetros virales y se necesitan más estudios en este sentido ¹⁰³. Además se apreció que los gatos con anemia en los que mejoraba el valor hematocrito pasados 14 días desde el inicio del tratamiento, tenían un mejor pronóstico que el resto ^{5,118,119} (70 % vs 40%) ⁵. Si se observa esta mejoría con el tratamiento, está indicado seguir el tratamiento durante 5 días más y posteriormente cuando se observe un empeoramiento del estado del gato. Si no se observa mejoría, posiblemente el gato a nivel particular no responde al interferón y se puede suspender definitivamente el tratamiento ^{5,119}.

El inmunomodulador de linfocitos T es un estimulador ⁵ de las células madre productoras de linfocitos TCD4 (helper) estimulando ^{1,2,5} la producción a su vez de citoquinas, interleuquina 2 e interferón que a su vez estimulan los linfocitos TCD8+. Por

todo esto han demostrado mejorar los signos clínicos y valores hematológicos aunque son necesarios más estudios para confirmar su efectividad. Hasta el momento solo se ha comercializado en EE.UU bajo el nombre de IMULAN. La dosis es de 1 µg/ml /gato SC con una inyección^{1,2} semanal durante el primer mes para pasar a 1 inyección quincenal el segundo mes y pasar luego mensual a partir del tercer mes hasta que remitan los signos clínicos. Es necesario realizar controles hematológicos mensuales⁵.

Acemannan^{120,121,122} es un mucopolisacárido que estimula la actividad de las citoquinas producidas por los macrófagos. La dosis recomendada es de 2 mg/kg /24 h PO durante 12 semanas o semanalmente durante 12 semanas por vía parenteral¹¹⁹.

Proteína A estafilocócica es un polipéptido de la pared celular de *Staphylococcus aureus* que actúa como un inmunomodulador activando linfocitos B y T⁵ y estimulando la producción de interferón. La dosis^{1,2,5} empleada es de 10 µg/kg vía intraperitoneal 2 veces a la semana, con tres días de intervalo entre cada administración durante 10 semanas y posteriormente una vez al mes.

ANTIVIRALES

AZT

Otro agente antirretroviral¹⁰⁰ es el 3'-azido-2',3'-dideoximidina (AZT) a una dosis de 5-10 mg/kg /12h PO o SC en ciclos de un mes a meses alternos durante 6 meses o bien una administración continuada durante 6 meses⁵.

Se trata de un nucleósido análogo de los bloqueantes de la transcriptasa inversa de los retrovirus^{104,109}. Se ha demostrado que el AZT^{111,112} inhibe la replicación in vivo e in vitro en infecciones experimentales reduciendo^{104,109,110} la concentración de virus en el plasma sanguíneo, mejora el estado inmunológico y los signos clínicos del paciente, mejorando la calidad de vida y aumenta la esperanza de vida¹¹⁰. Es más efectivo frente a FIV (fundamentalmente en animales con gingivostomatitis y procesos neurológicos) que frente a FeLV^{5,123,124}.

Dentro de los posibles efectos secundarios se describe una anemia no regenerativa^{2,5,100} que suele recuperarse aunque nos e interrumpa el tratamiento⁵ pese a que se recomienda suspender el tratamiento si el hematocrito baja del 20 %^{123,124}.

Esta desaconsejado su uso en pacientes anémicos o en aquellos con supresión de médula ósea^{104,109}. En aquellos gatos con insuficiencia renal^{110,123} es necesario reducir la dosis ya que se elimina por vía renal y no debe de ser usado con otros fármacos mielosupresores.

Durante el primer mes es importante realizar controles hematológicos semanales⁵ y posteriormente de manera mensual^{104,109,110,123,124}.

Acido valproico

Es un antiepiléptico de humana. Se usa a dosis de 15 mg/kg/24 h en combinación con el AZT. Puede producir hepatotoxicidad y neutropenia y es necesario llevar controles hematológicos mensuales durante el tratamiento^{1,2,5}.

Limivudine

Es un nucleósido^{123,124,125} que favorece que la actividad del AZT persista más tiempo por lo que se utiliza en combinación con éste. Es efectivo como preventivo para retrasar la aparición de los primeros signos clínicos pero no para el tratamiento de la infección crónica^{5,9}.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO FRENTE A LOS SINDROMES

Anemias

El tratamiento de la anemia asociada a FeLV depende del origen de la propia anemia^{1,2,5} de modo que:

Anemias inmunomediadas^{18,26,35}: suelen responder en cierta medida al uso de inmunosupresores como la prednisolona a una dosis de 2-4 mg/kg/24 h.

Anemia por coinfección con Mycoplasma spp.^{26,35}: es la anemia con mejor pronóstico y el mejor método diagnóstico es la detección por PCR del Mycoplasma. El tratamiento incluye la utilización de doxiciclina^{2,5} aunque en casos severos se recomienda el uso con

junto con la prednisolona debido a que puede ir asociado un componente inmunomediado al Mycoplasma.

Aplasia pura de los glóbulos rojos^{26,100,101}. Algunos gatos responden al tratamiento con glucocorticoides y puede ser beneficioso el uso de transfusiones mientras que los corticoides hacen efecto pero en estos casos el pronóstico siempre es grave^{100,101}.

Leucemias agudas: el tratamiento es limitado⁵ y el pronóstico es muy pobre utilizando en algunos casos protocolos de quimioterapia pero con escaso éxito.

Síndromes mielodisplásicos. En la mayoría de los pacientes un síndrome mielodisplásico es un estado pre leucémico⁵ y por lo tanto la disponibilidad de tratamiento y el pronóstico suele ser pobre⁵.

Neoplasias asociadas: en general se considera que los gatos infectados por FeLV que padecen un linfoma³⁷ tienen las mismas posibilidades de responder al tratamiento que aquellos pacientes ^{3,4} no infectados por el virus. Está demostrado que el FeLV puede causar cualquier neoplasia hematopoyética^{44,45} en el gato siendo un 20 % de los gatos con FeLV⁴⁶, el porcentaje de gatos que desarrollan una neoplasia^{44,45,46} linfoma o mieloproliferativa.

Enteritis: el tratamiento en estos casos es fundamentalmente de soporte ^{5,15,16}. Es importante la administración^{15,16} de cobalamina, antibioterapia para corregir las disbiosis y dieta para conseguir una mayor digestibilidad del alimento.

2.3.7.- LEUCEMIA FELINA.
INMUNIDAD, PREVENCIÓN Y
CONTROL

2.3.7.- INMUNIDAD, PREVENCIÓN Y CONTROL

Existen dos tipos de inmunidad^{1,2,4,5}:

- Pasiva : la proporcionan los anticuerpos en aquellos animales que han conseguido superar la fase de viremia.
- Activa: mediada por los linfocitos T citotóxicos que favorecen una respuesta inmunitaria activa que disminuye la carga viral.

La vacuna ideal frente a FeLV^{112,129,130} es aquella que protege frente a cualquier tipo de infección producida por cualquier cepa del virus, además de evitar los cuadros clínicos asociados.

Las vacunas disponibles pueden ser de tres tipos^{1,4,5}, inactivadas, de subunidades y de virus vivo recombinante que es la más eficaz ya que estimula la respuesta inmunitaria de base celular y humoral^{3,4}. A nivel humoral la vacuna debe incluir las proteínas de la región env^{6,7} del virus y de este modo se evita la entrada del virus, y a nivel celular es necesario que las células expresen en su membrana el antígeno vírico^{18,26} asociado al complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I que activa los linfocitos TCD8+ que eliminan las células infectadas evitando la diseminación del virus y la latencia tras la entrada del virus.

Estas vacunas pueden proporcionar dos tipos de protección:

- Total^{3,5,6}: evita la entrada del virus y su multiplicación.
- Parcial^{2,4,5,6}: no evita la multiplicación del virus en el gato pero controla su multiplicación evitando el desarrollo de la enfermedad.

La eficacia de las vacunas comercializadas^{1,3,5} en la actualidad es controvertida ya que nos e han realizado estudios que puedan ser comparables entre sí, las vías de inoculación empleadas en ellos son diferentes a las vías de entrada del virus en condiciones de campo^{4,5}. La evaluación de la eficacia de la vacunación se mide a través de la PF^{4,5} que

es el porcentaje de gatos que quedan protegidos por la vacuna eliminando la proporción de animales que aunque no estuviesen vacunados no enfermarían ya que su sistema inmunitario sería capaz de eliminar la infección⁴. Cuanto más alto es el valor, mejor es la protección que confiere la vacuna^{4,5}.

$$\text{PF: } \frac{\% \text{gatos control virémicos persistentes} - \% \text{gatos vacunados virémicos persistentes}}{\% \text{gatos control virémicos persistentes}} \times 100$$

En la actualidad la ABCD (European Advisory Board on Cat Disease)^{3,4} recomienda realizar la primovacunación mediante dos dosis de vacunas, una^{3,4} a las 8-9 semanas de edad y la segunda entre 3-4 semanas después de la primera vacunación^{3,4}.

Además se recomienda revacunar al año siguiente y posteriormente hacerlo anualmente si el gato se encuentra en un colectivo de riesgo o cada 2-3 años si no lo está^{3,4}. Si existe la menor duda, la leucemia debe incluirse en el protocolo vacunal de todos⁵ los gatos que vivan en casa ya que las vacunas suponen una protección muy alta frente a una infección que en la mayor parte de los casos termina siendo mortal por lo que los beneficios para la mayoría de los gatos superan considerablemente cualquier riesgo de un posible efecto secundario frente a la vacunación^{1,2,3,4}.

Antes de la vacunación es fundamental examinar a los gatos⁵ y realizar un test para el diagnóstico de FeLV^{3,4,5} al llegar el gato a casa y a los 2⁵ meses para superar el posible periodo de incubación en el gato si bien, la vacunación de un gato positivo no influye en la capacidad para infectar otros gatos o para el desarrollo de la enfermedad. De la misma manera no se recomienda la vacunación de un animal que se encuentre en tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores^{3,4,5}.

La duración de la inmunidad depende del estado inmunitario del gato, el entorno y la presión de infección que tenga^{3,5,139}.

En el caso de los gatos callejeros en los que se realiza un programa de captura castración y devolución de manera prácticamente inmediata se ha demostrado que a diferencia de

las vacunas para el virus de la panleucopenia, herpes o calicivirus, la eficacia de una única dosis para la vacuna de la leucemia es menor por lo que se cuestiona su utilización en este tipo de programas^{4,5}.

MANEJO DE LOS GATOS POSITIVOS A FELV

Los gatos positivos deberían de ser esterilizados^{127,131} con el fin de evitar la propagación de la enfermedad, minimizar el estrés que supone el celo y que puede desencadenar una inmunosupresión que exacerbe el cuadro clínico o la viremia. Deben además de mantenerse aislados¹²⁷ para evitar que sufran contagio de otras enfermedades infectocontagiosas y deben llevar controles periódicos que incluyan no solo una revisión general^{131,132} sino también una analítica completa, ecografía y radiografía. Es importante que se mantenga un protocolo de desparasitación trimestral y vacunación anual frente a calicivirus, panleucopenia y herpesvirus con vacunas preferiblemente inactivadas¹³².

En el caso de que en el hogar convivan varios gatos^{5,128,129}, siendo uno de ellos positivo a FeLV, se recomienda realizar controles periódicos¹²⁸ ya que la principal vía de contagio es el lamido, por lo que se estima que cuando dos gatos conviven y uno de ellos es positivo a FeLV, la posibilidad de que el compañero se contagie es de un 10-15 %^{2,5,128}.

En el caso de que en un grupo se diagnostique un animal positivo, se deberían tomar las siguientes medidas^{128,129}:

- ✓ Testar a todo el grupo aproximadamente a los dos meses de la fecha del posible contagio.
- ✓ Aislar al gato infectado y si no es posible, testar anualmente a todos los gatos con los que convive para detectar cualquier infección por temprana que sea.
- ✓ Esterilizar^{5,112} a todos los gatos del entorno y no introducir gatos nuevos en el medio.

- ✓ Vacunar frente a FeLV a todos los gatos no infectados^{129,139} aun sabiendo que la vacuna no es efectiva al 100 % y que la inmunidad que proporciona no es efectiva hasta las dos semanas después de la segunda dosis de la primovacunación.
- ✓ Es importante mantener medidas de higiene y desinfección del medio^{5,129,139}.

ALBERGUES

En los diferentes estudios que se han llevado a cabo se han detectado numerosas diferencias en la prevalencia de la infección por FeLV, debido a las diferentes políticas de aislamiento y vacunación existentes^{1,4,5}. En algunos países como el Reino Unido, la prevalencia es realmente baja mientras que en otros países es notablemente mayor^{3,28,96,97}.

Los gatos positivos a leucemia diagnosticados en los albergues o refugios deberían ser aislados del resto de acuerdo a las directrices de la ABDC para evitar cualquier posibilidad de contagio^{4,125,127}.

CRIADORES

La prevalencia de FeLV es prácticamente nula^{2,4,5} en los criaderos debido a la política de testaje y vaciado sanitario que se ha llevado a cabo en los últimos años. No obstante es recomendable seguir testando^{125,127,129} y vacunando cada año en estos grupos ya que muchas veces están expuestos a posibles infecciones en situaciones como las exposiciones de gatos^{129,130}.

2.3.8.- LEUCEMIA FELINA.
BIBLIOGRAFÍA

2.3.8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Horzinek, M., Addie, D., Belak, S., ABCD guidelines on feline leukemia virus, Jul;11(7):565-74,2007.
2. Radford, A., Forcada, Y., Martinez de Merlo, E., Actualización clínica de leucemia felina en gatos, ED Merial 2009.
3. Gomez- Lucía Duato, E., Arjona, Sanz, A., Barneto Carmona, A., Retrovirosis felinas, Canis et Felis 2006.
4. Greene, C.E., Enfermedades infecciosas del perro y el gato 2008.
5. Palmero, M., Carballés, V, Enfermedades infecciosas felinas, 2010.
6. Helfer-Hungerbuehler AK, Widmer S, Kessler Y, Riond B, Boretti FS, Grest P, Lutz H, Hofmann-Lehmann R. Long-term follow up of feline leukemia virus infection and characterization of viral RNA loads using molecular methods in tissues of cats with different infection outcomes. Virus Research. Feb 2;197:137-50 2015.
7. Sakaguchi S, Shojima T, Fukui D, Miyazawa T. A soluble envelope protein of endogenous retrovirus (FeLIX) present in serum of domestic cats mediates infection of a pathogenic variant of feline leukemia virus. J Gen Virol. Mar;96(Pt 3):681-7 2015.
8. Schlecht-Louf G, Mangeney M, El-Garch H, Lacombe V, Poulet H, Heidmann T. A targeted mutation within the feline leukemia virus (FeLV) envelope protein immunosuppressive domain to improve a canarypox virus-vectored FeLV vaccine. J Virol. Jan;88(2):992-1001, 2014.

9. Ito J, Watanabe S, Hiratsuka T, Kuse K, Odahara Y, Ochi H, Kawamura M, Nishigaki K. Refrex-1, a soluble restriction factor against feline endogenous and exogenous retroviruses. *J Virol.* Nov;87(22):12029-40 2013.
10. Bolin LL, Ahmad S, Lobelle-Rich PA, Ooms TG, Alvarez-Hernandez X, Didier PJ, Levy LS. The surface glycoprotein of feline leukemia virus isolate FeLV-945 is a determinant of altered pathogenesis in the presence or absence of the unique viral long terminal repeat. *J Virol.* Oct;87(19):10874-83 2013.
11. Watanabe S, Kawamura M, Odahara Y, Anai Y, Ochi H, Nakagawa S, Endo Y, Tsujimoto H, Nishigaki K. Phylogenetic and structural diversity in the feline leukemia virus env gene. *PLoS One.* Apr 11;8(4):e61009 2013.
12. Mendoza R, Miller AD, Overbaugh J. Disruption of thiamine uptake and growth of cells by feline leukemia virus subgroup A. *J Virol.* Mar;87(5):2412-9 2013.
13. Anai Y, Ochi H, Watanabe S, Nakagawa S, Kawamura M, Gojobori T, Nishigaki K. Infectious endogenous retroviruses in cats and emergence of recombinant viruses. *J Virol.* Aug;86(16):8634-44 2012.
14. Stewart H, Adema KW, McMonagle EL, Hosie MJ, Willett BJ. Identification of novel subgroup A variants with enhanced receptor binding and replicative capacity in primary isolates of anaemogenic strains of feline leukaemia virus. *Retrovirology.* May 31;9:48 2012.
15. Bolin LL, Levy LS. Viral determinants of FeLV infection and pathogenesis: lessons learned from analysis of a natural cohort. *Viruses.* Sep;3(9):1681-98 2011.
16. Beatty JA, Tasker S, Jarrett O, Lam A, Gibson S, Noe-Nordberg A, Phillips A, Fawcett A, Barrs VR. Markers of feline leukaemia virus infection or exposure in cats from a region of low seroprevalence. *J Feline Med Surg.* Dec;13(12):927-33 2011.

17. Mendoza R, Anderson MM, Overbaugh J. A putative thiamine transport protein is a receptor for feline leukemia virus subgroup A. *J Virol* Apr;80(7):3378-85. 2006.
18. Chhetri BK, Berke O, Pearl DL, Bienzle D. Comparison of risk factors for seropositivity to feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats: a case-case study. *Vet Res.* Feb 10;11:30 2015.
19. Stewart H, Jarrett O, Hosie MJ, Willett BJ. Complete genome sequences of two feline leukemia virus subgroup B isolates with novel recombination sites. *Genome Announc.* 2013.
20. Pennisi MG, Hartmann K, Addie DD, Lutz H, Gruffydd-Jones T, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Horzinek MC, Hosie MJ, Lloret A, Marsilio F, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Möstl K; European Advisory Board on Cat Diseases. Blood transfusion in cats: ABCD guidelines for minimising risks of infectious iatrogenic complications. *J Feline Med Surg.* Jul;17(7):588-93. 2015.
21. Rypuła K, Płoneczka-Janeczko K, Bierowiec K, Kumala A, Sapikowski G. Prevalence of viral infections in cats in southwestern Poland in the years 2006 to 2010. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* Prevalence of viral infections in cats in southwestern Poland in the years 2006 to 2010. Mar-Apr;127(3-4):163-5. 2014.
22. Munro HJ, Berghuis L, Lang AS, Rogers L, Whitney H. Seroprevalence of feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia virus (FeLV) in shelter cats on the island of Newfoundland, Canada. *Can J Vet Res.* Apr;78(2):140-4. 2014.
23. Chhetri BK, Berke O, Pearl DL, Bienzle D. Comparison of the geographical distribution of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections in the United States of America (2000-2011). *BMC Vet Res.* 2013.
24. Meichner K, Kruse DB, Hirschberger J, Hartmann K Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany.. *Oct 6;171(14):348 Vet Rec.* 2012.

25. Little S. A review of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus seroprevalence in cats in Canada. *Vet Immunol Immunopathol.* Oct 15;143(3-4):243-5 2011.
26. Polak KC, Levy JK, Crawford PC, Leutenegger CM, Moriello KA. Infectious diseases in large-scale cat hoarding investigations. *Vet J.* Aug;201(2):189-95. 2014.
27. Willett BJ, Hosie MJ. Feline leukaemia virus: half a century since its discovery. *Vet J.* Jan;195(1):16-23 2013.
28. Gleich SE, Krieger S and Hartmann K. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. *J Feline Med Surg* Dec;11(12):985-92, 2009.
29. Cattori, V., Tandon, R., Riondo, B., The kinetics of feline Leukaemia virus shedding in experimentally infected cats are associated with infection outcome, *veterinary microbiology* Jan 13;133(3):292-6 2009.
30. Vobis M, D'Haese J, Mehlhorn H, Mencke N. Experimental quantification of the feline leukaemia virus in the cat flea (*Ctenocephalides felis*) and its faeces. *Parasitol Res.* 2005 Oct;97, 2005.
31. Vobis M, D'Haese J, Mehlhorn H, Mencke N Evidence of horizontal transmission of feline leukemia virus by the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Parasitol Res.* Dec;91(6):467-70,2003.
32. Vobis M, D'Haese J, Mehlhorn H, Mencke N. The feline leukemia virus (FeLV) and the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Parasitol Res.* 2003.

33. Addie DD, Dennis JM, Toth S, et al. Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus. *Vet Rec* Apr 8;146(15):419-24. 2000.
34. Levy J, Crawford C, Hartmann K, et al. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. *J Feline Med Surg* Jul;10(3):300-16 2008.
35. Hartmann K. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. *Viruses* Oct 31;4(11):2684-71 ,2012.
36. Beatty J. Viral causes of feline lymphoma: retroviruses and beyond. *Vet J*. Aug;201(2):174-80 2014.
37. Sourvinos G, Tsatsanis C, Spandidos DA. Mechanisms of retrovirus-induced oncogenesis. *Folia Biol (Praha)*. 2000.
38. Schlecht-Louf G, Mangeney M, El-Garch H, Lacombe V, Poulet H, Heidmann T A targeted mutation within the feline leukemia virus (FeLV) envelope protein immunosuppressive domain to improve a canarypox virus-vectored FeLV vaccine. *Jan;88(2):992-1001, J Virol*. 2014.
39. Flynn JN, Dunham SP, Watson V, Jarrett O., Longitudinal analysis of feline leukemia virus-specific cytotoxic T lymphocytes: correlation with recovery from infection. *J Virol*. Mar;76(5):2306-15. 2002.
40. Fujino Y, Ohno K, Tsujimoto H. Molecular pathogenesis of feline leukemia virus-induced malignancies: insertional mutagenesis. *Vet Immunol Immunopathol*. May 15;123(1-2):138-43 2008.
41. Tsatsanis C, Fulton R, Nishigaki K, Tsujimoto H, Levy L, Terry A, Spandidos D, Onions D, Neil JC. Genetic determinants of feline leukemia virus-induced

- lymphoid tumors: patterns of proviral insertion and gene rearrangement. *J Virol.* Dec;68(12):8296-303. 1994.
42. Levy LS, Lobelle-Rich PA, Overbaugh J, Abkowitz JL, Fulton R, Roy-Burman P. Coincident involvement of flvi-2, c-myc, and novel env genes in natural and experimental lymphosarcomas induced by feline leukemia virus. *Virology.* Oct;196(2):892-5. 1993.
43. Tsujimoto H, Fulton R, Nishigaki K, Matsumoto Y, Hasegawa A, Tsujimoto A, Cevario S, O'Brien SJ, Terry A, Onions D, et al. A common proviral integration region, fit-1, in T-cell tumors induced by myc-containing feline leukemia viruses. *Virology.* Oct;196(2):845-8. 1999.
44. Levy LS, Lobelle-Rich PA, Overbaugh J. flvi-2, a target of retroviral insertional mutagenesis in feline thymic lymphosarcomas, encodes bmi-1. *Oncogene.* Jul;8(7):1833-8. 1993.
45. Terry A, Fulton R, Stewart M, Onions DE, Neil JC. Pathogenesis of feline leukemia virus T17: contrasting fates of helper, v-myc, and v-tcr proviruses in secondary tumors. *J Virol.* Jun;66(6):3538-49. 1992.
46. Miura T, Tsujimoto H, Fukasawa M, Kodama T, Shibuya M, Hasegawa A, Hayami M. Structural abnormality and over-expression of the myc gene in feline leukemias. *Int J Cancer.* Oct 15;40(4):564-9. 1987.
47. Stützer B, Müller F, Majzoub M, Lutz H, Greene CE, Hermanns W, Hartmann K. Role of latent feline leukemia virus infection in nonregenerative cytopenias of cats. *J Vet Intern Med.* Jan-Feb;24(1):192-7. 2010.
48. Sprague WS, TerWee JA, VandeWoude S. Temporal association of large granular lymphocytosis, neutropenia, proviral load, and FasL mRNA in cats with acute feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunopathol.* Mar 15;134(1-2):115-21. 2010.

49. Hisasue M, Okayama H, Okayama T, Suzuki T, Mizuno T, Fujino Y, Naganobu K, Hasegawa A, Watari T, Matsuki N, Masuda K, Ohno K, Tsujimoto H. Hematologic abnormalities and outcome of 16 cats with myelodysplastic syndromes. *J Vet Intern Med.* Sep-Oct;15(5):471-7. 2001.
50. Shelton GH, Linenberger ML. Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. *Vet Med Surg (Small Anim).* Nov; Feb 1;139(2):24-8. 1995.
51. De Bosschere H, Vander Stichele V Essential thrombocythemia in a cat, associated with feline leukemia virus. *Tijdschr Diergeneeskd.* Nov;10(4):220-33 2014.
52. Kronic M, Ertl R, Hagen B, Sedlazeck FJ, Hofmann-Lehmann R, von Haeseler A, Klein D. Decreased expression of endogenous feline leukemia virus in cat lymphomas: a case control study. *BMC Vet Res.* 2015.
53. Beatty J. Viral causes of feline lymphoma: retroviruses and beyond. *Vet J.* Aug;201(2):174-80,2014.
54. Santagostino SF, Mortellaro CM, Boracchi P, Avallone G, Caniatti M, Forlani A, Roccabianca P. Feline upper respiratory tract lymphoma: site, cyto-histology, phenotype, FeLV expression, and prognosis. *Vet Pathol.* Mar;52(2):250-9 2015.
55. Fabrizio F, Calam AE, Dobson JM, Middleton SA, Murphy S, Taylor SS, Schwartz A, Stell AJ. Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *J Feline Med Aug;16(8):637-44.Surg.* 2014.
56. Seo KW, Choi US, Bae BK, Park MS, Hwang CY, Kim DY, Youn HY. Mediastinal lymphoma in a young Turkish Angora cat. *J Vet Sci.* Jun;7(2):199-201. 2006.

57. Andrews C, Operacz M, Maes R, Kiupel M. Cross Lineage Rearrangement in Feline Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma. *Vet Pathol.* 2015.
58. Guil-Luna S, Carrasco L, Gómez-Laguna J, Hilbe M, Mínguez JJ, Köhler K, de las Mulas JM. Primary central nervous system T-cell lymphoma mimicking meningoencephalomyelitis in a cat. *Can Vet J.* Jun;54(6):602-5 2013.
59. de Rezende CE, Al-Ghazlat S. Feline small cell lymphosarcoma versus inflammatory bowel disease: treatment and prognosis. *Compend Contin Educ Vet.* Jun;35(6)2013.
60. Stiles J. Ocular manifestations of feline viral diseases. *Vet J.* Aug;201(2):166-73 2014.
61. Al-Ghazlat S, de Rezende CE, Ferreri J. Feline small cell lymphosarcoma versus inflammatory bowel disease: diagnostic challenges. *Compend Contin Educ Vet.* 2013.
62. Crosaz O, Vilaplana-Grosso F, Alleaume C, Cordonnier N, Bedu-Leperlier AS, Marignac G, Hubert B, Rosenberg D. Skin fragility syndrome in a cat with multicentric follicular lymphoma. *J Feline Med Surg.* Oct;15(10):953-8 2013.
63. Russell KJ, Beatty JA, Dhand N, Gunew M, Lingard AE, Baral RM, Barrs VR. Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it? *J Feline Med Surg.* Dec;14(12):910-2. 2012.
64. Granum L, Gorman E, Ruaux C, Vernau W. Biphenotypic B-cell lymphoma in 2 cats. *Vet Clin Pathol.* Jun;44(2):320-5 2015.
65. Richter KP. Feline gastrointestinal lymphoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003.

66. Louwerens M, London CA, Pedersen NC, Lyons LA. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J Vet Intern Med.* May-Jun;19(3):329-35. 2005.
67. Ettinger SN. Principles of treatment for feline lymphoma. *Clin Tech Small Anim Pract.* May;18(2):98-102 2003.
68. Teske E, van Straten G, van Noort R, Rutteman GR. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: new results with an old protocol. *J Vet Intern Med.* Mar-Apr;16(2):179-86. 2002.
69. Cavana P, Sammartano F, Capucchio MT, Catalano D, Valazza A, Farca AM. Peripheral neuropathy in a cat with renal lymphoma. *J Feline Med Surg.* Oct;11(10):869-72 2009.
70. Winkel VM, Pavan TL, Wirthl VA, Alves AL, Lucas SR. Serum α -1 acid glycoprotein and serum amyloid A concentrations in cats receiving antineoplastic treatment for lymphoma. *Am J Vet Res.* Nov;76(11):983-8, 2015.
71. Gouldin ED, Mullin C, Morges M, Mehler SJ, de Lorimier LP, Oakley C, Risbon R, May L, Kahn SA, Clifford C. Feline discrete high-grade gastrointestinal lymphoma treated with surgical resection and adjuvant CHOP-based chemotherapy: retrospective study of 20 cases. *Vet Comp Oncol.* 2015.
72. Collette SA, Allstadt SD, Chon EM, Smith AN, Garrett LD, Choy K, Rebhun RB, Rodriguez CO Jr, Skorupski KA. Treatment of feline intermediate- to high-grade lymphoma with a modified university of Wisconsin-Madison protocol: 119 cases (2004-2012). *Vet Comp Oncol.* 2015.
73. Larsdotter S, Nostell K, von Euler H. Serum thymidine kinase activity in clinically healthy and diseased horses: a potential marker for lymphoma. *Vet J.* Aug;205(2):313-6. 2015.

74. Meichner K, Kruse DB, Hirschberger J, Hartmann K., Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. *Vet Rec.* Oct 6;171(14):348. 2012.
75. Boesch A, Cattori V, Riond B, Willi B, Meli ML, Rentsch KM, Hosie MJ, Hofmann-Lehmann R, Lutz H. Evaluation of the effect of short-term treatment with the integrase inhibitor raltegravir (Isentress) on the course of progressive feline leukemia virus infection. *Vet Microbiol.* Feb 25;175(2-4 2015.
76. Couto, C.G., Nelson, R.W., *Medicina interna de pequeños animales*, 3° ed, 2005.
77. Shirani D, Nassiri SM, Aldavood SJ, Seddigh HS, Fathi E Acute erythroid leukemia with multilineage dysplasia in a cat. *Can Vet J.* Apr;52(4):389-93.2011.
78. Hisasue M, Nagashima N, Nishigaki K, Fukuzawa I, Ura S, Katae H, Tsuchiya R, Yamada T, Hasegawa A, Tsujimoto H. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in cats infected with feline leukemia virus clone33 containing a unique long terminal repeat. *Int J Cancer.* Mar 1;124(5):1133-41. 2009.
79. Nagashima N, Hisasue M, Nishigaki K, Miyazawa T, Kano R, Hasegawa A. In vitro selective suppression of feline myeloid colony formation is attributable to molecularly cloned strain of feline leukemia virus with unique long terminal repeat. *Res Vet Sci.* Apr;78(2):151-4. 2005.
80. Roth JA Possible association of thymus dysfunction with fading syndromes in puppies and kittens. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* May;17(3):603-16.1987.

81. Burr HD, Keating JH, Clifford CA, Burgess KE. Cutaneous lymphoma of the tarsus in cats: 23 cases (2000-2012). *J Am Vet Med Assoc.* Jun 15;244(12):1429-34 2014.
82. Nagata M, Rosenkrantz W. Cutaneous viral dermatoses in dogs and cats. *Compend Contin Educ Vet.* Jul;35(7). 2013.
83. Favrot C, Wilhelm S, Grest P, Meli ML, Hofmann-Lehmann R, Kipar A. Two cases of FeLV-associated dermatoses. *Vet Dermatol.* Dec;16(6):407-12. 2005.
84. Anfray P, Bonetti C, Fabbrini F, Magnino S, Mancianti F, Abramo F. Feline cutaneous toxoplasmosis: a case report. *Vet Dermatol.* Apr;16(2):131-6 2005.
85. Abramo F, Bastelli F, Nardoni S, Mancianti F. Feline cutaneous phaeohyphomycosis due to *Cladophiala bantiana*. *J Feline Med Surg.* Sep;4(3):157-63. 2002.
86. Weiss A. FeLV-associated chronic lymphocytic leukemia. *J Feline Med Surg.* Dec;12(12):995; 2010.
87. Kyle KN, Wright Z. Apparent feline leukemia virus-induced chronic lymphocytic leukemia and response to treatment. *J Feline Med Surg.* Apr;12(4):341-4. 2010.
88. Gelain ME, Antoniazzi E, Bertazzolo W, Zaccolo M, Comazzi S. Chronic eosinophilic leukemia in a cat: cytochemical and immunophenotypical features. *Vet Clin Pathol.* Dec;35(4):454-9. 2006.
89. Travetti O, di Giancamillo M, Stefanello D, Ferrari R, Giudice C, Grieco V, Saunders JH. Computed tomography characteristics of fibrosarcoma -- a

- histological subtype of feline injection-site sarcoma. *J Feline Med Surg.* Jun;15(6):488-93 2013.
90. Wójcik M, Lewandowski W, Król M, Pawłowski K, Mieczkowski J, Lechowski R, Zabielska K. Correction: enhancing anti-tumor efficacy of Doxorubicin by non-covalent conjugation to gold nanoparticles - in vitro studies on feline fibrosarcoma cell lines. *PLoS One.* 2015.
91. Mowat FM, Langohr IM, Bilyk O, Koterbay A, Pierce KE, Petersen-Jones SM. Bilateral uveal metastasis of a subcutaneous fibrosarcoma in a cat. *Vet Ophthalmol.* Nov;15(6):391-7.2012.
92. Carminato A, Vascellari M, Marchioro W, Melchiotti E, Mutinelli F. Microchip-associated fibrosarcoma in a cat. *Vet Dermatol.* Dec;22(6):565-9 2011.
93. Bell CM, Schwarz T, Dubielzig RR. Diagnostic features of feline restrictive orbital myofibroblastic sarcoma. *Vet Pathol.* May;48(3):742-50. 2011.
94. Hartmann K, Griessmayr P, Schulz B, Greene CE, Vidyashankar AN, Jarrett O, Egberink HF. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. *J Feline Med Surg.* Dec;9(6):439-45 2007.
95. Litster A, Lin JM, Nichols J, Weng HY. Diagnostic utility of CD4%:CD8 low% T-lymphocyte ratio to differentiate feline immunodeficiency virus (FIV)-infected from FIV-vaccinated cats. *Vet Microbiol.* Jun 4;170(3-4):197-205, 2014.
96. Meichner K, Kruse DB, Hirschberger J, Hartmann K. Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. *Vet Rec.* Oct 6;171(14):348, 2012.

97. Stützer B, Simon K, Lutz H, Majzoub M, Hermanns W, Hirschberger J, Sauter-Louis C, Hartmann K. Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. *J Feline Med Surg.* Feb;13(2):81-7, 2011.
98. Sand C, Englert T, Egberink H, Lutz H, Hartmann K. Evaluation of a new in-clinic test system to detect feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection. *Vet Clin Pathol.* Jun;39(2):210-4.,2010.
99. Gleich SE, Krieger S, Hartmann K. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. *J Feline Med Surg.* Dec;11(12):985-92, 2009.
100. Levy J, Crawford C, Hartmann K, Hofmann-Lehmann R, Little S, Sundahl E, Thayer V. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. *J Feline Med Surg.* Jul;10(3):300-16, 2008.
101. Levy J, Richards J, Edwards D, Elston T, Hartmann K, Rodan I, Thayer V, Tompkins M, Wolf A; American Association of Feline Practitioners; Academy of Feline Medicine Advisory Panel. 2001 Report of the American Association of Feline Practitioners and Academy of Feline Medicine Advisory Panel on feline retrovirus testing and management. *J Feline Med Surg.* 2003.
102. Hartmann K, Werner RM, Egberink H, Jarrett O. Comparison of six in-house tests for the rapid diagnosis of feline immunodeficiency and feline leukaemia virus infections. *Vet Rec.* Sep 15;149(11):317-20. 2001.
103. Stuetzer B, Brunner K, Lutz H, Hartmann K. A trial with 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine and human interferon- α in cats naturally infected with feline leukaemia virus. *J Feline Med Surg.* Aug;15(8):667-71 2013.

104. Riondato F, Gianella P, Guglielmino R, Cagnasso A, Bo S. Effects of interferon alpha (INF-alpha) therapy on peripheral blood lymphocyte subsets from FIV and FeLV naturally infected cats. *Vet Res Commun. Sep;27 Suppl 1:429-32.*, 2003.
105. McCaw DL, Boon GD, Jergens AE, Kern MR, Bowles MH, Johnson JC. Immunomodulation therapy for feline leukemia virus infection. *J Am Anim Hosp Assoc Jul-Aug;37(4):356-63.* 2001.
106. Zeidner NS, Mathiason-DuBard CK, Hoover EA. Reversal of feline leukemia virus infection by adoptive transfer of lectin/interleukin-2-activated lymphocytes, interferon-alpha, and zidovudine. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol. Jul;14(1):22-32.* 1993.
107. Weiss RC, Cummins JM, Richards AB. Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. *J Am Vet Med Assoc. Nov 15;199(10):1477-81.* 1991.
108. Zeidner NS, Myles MH, Mathiason-DuBard CK, Dreitz MJ, Mullins JI, Hoover EA. Alpha interferon (2b) in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother. Sep;34(9):1749-56.* 1990.
109. Hartmann K, Donath A, Beer B, Egberink HF, Horzinek MC, Lutz H, Hoffmann-Fezer G, Thum I, Thefeld S. Use of two virustatica (AZT, PMEA) in the treatment of FIV and of FeLV seropositive cats with clinical symptoms. *Vet Immunol Immunopathol. Dec;35(1-2):167-75* 1992.
110. Nelson P, Sellon R, Novotney C, Devera C, Davidian M, English R, Tompkins M, Tompkins W. Therapeutic effects of diethylcarbamazine and 3'-azido-3'-deoxythymidine on feline leukemia virus lymphoma formation. *Vet Immunol Immunopathol. May;46(1-2):181-94.* 1995.

111. Fenimore A, Carter K, Fankhauser J, Hawley JR, Lappin MR. Evaluation of intranasal vaccine administration and high-dose interferon- α 2b therapy for treatment of chronic upper respiratory tract infections in shelter cats. *J Feline Med Surg*. 2015.
112. Slack JM, Stiles J, Leutenegger CM, Moore GE, Pogranichniy RM. Effects of topical ocular administration of high doses of human recombinant interferon alpha-2b and feline recombinant interferon omega on naturally occurring viral keratoconjunctivitis in cats. *Am J Vet Res*. Feb;74(2):281-9, 2013.
113. Leal RO, Gil S, Brito MT, McGahie D, Niza MM, Tavares L. The use of oral recombinant feline interferon omega in two cats with type II diabetes mellitus and concurrent feline chronic gingivostomatitis syndrome. *Ir Vet J*. Oct 23;66(1):19 2013.
114. Hennet PR, Camy GA, McGahie DM, Albouy MV. Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *J Feline Med Surg*. Aug;13(8):577-87 2011.
115. Penzo C, Ross M, Muirhead R, Else R, Argyle DJ. Effect of recombinant feline interferon-omega alone and in combination with chemotherapeutic agents on putative tumour-initiating cells and daughter cells derived from canine and feline mammary tumours. *Vet Comp Oncol*. Dec;7(4):222-9 2009.
116. Wang H, Jia X, Yang L, Sun L, Wang H, Liu W. Comparison of antiviral activity between FeIFN-omega and FeIFN-alpha. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*. Sep;24(9):1556-60. 2008.

117. Hampel V, Schwarz B, Kempf C, Köstlin R, Schillinger U, Küchenhoff H, Fenske N, Brill T, Hirschberger J. Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-omega. *J Vet Intern Med.* Nov-Dec;21(6):1340-6. 2007.
118. Chokboribal J, Tachaboonyakiat W, Sangvanich P, Ruangpornvisuti V, Jettanacheawchankit S, Thunyakitpisal P. Deacetylation affects the physical properties and bioactivity of acemannan, an extracted polysaccharide from *Aloe vera*. *Carbohydr Polym.* Nov 20;133:556-66 2015.
119. Harris C, Pierce K, King G, Yates KM, Hall J, Tizard I. Efficacy of acemannan in treatment of canine and feline spontaneous neoplasms. *Mol Biother.* Dec;3(4):207-13. 1991.
120. Sheets MA, Unger BA, Giggelman GF Jr, Tizard IR. Studies of the effect of acemannan on retrovirus infections: clinical stabilization of feline leukemia virus-infected cats. *Mol Biother.* Mar;3(1):41-5. 1991.
121. de Oliveira Medeiros S, Abreu CM, Delvecchio R, Ribeiro AP, Vasconcelos Z, de Moraes Brindeiro R, Tanuri A. Follow-up on long-term antiretroviral therapy for cats infected with feline immunodeficiency virus. *J Feline Med Surg.* 2015.
122. Gómez NV, Fontanals A, Castillo V, Gisbert MA, Suraniti A, Mira G, Pisano PB. Evaluation of different antiretroviral drug protocols on naturally infected feline immunodeficiency virus (FIV) cats in the late phase of the asymptomatic stage of infection. *Viruses.* Jun;4(6):924-39, 2012.

123. Zhang W, Mauldin JK, Schmiedt CW, Brockus CW, Boudinot FD, McCrackin SM. Pharmacokinetics of lamivudine in cats. *Am J Vet Res.* Am J Vet Res. Jun;65(6):841-6. 2004.
124. Bisset LR, Lutz H, Böni J, Hofmann-Lehmann R, Lüthy R, Schüpbach J. Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antiviral Res.* Jan;53(1):35-45. 2002.
125. Munro HJ, Berghuis L, Lang AS, Rogers L, Whitney H. Seroprevalence of feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia virus (FeLV) in shelter cats on the island of Newfoundland, Canada. *Can J Vet Res.* Apr;78(2):140-4. 2014.
126. Möstl K, Egberink H, Addie D, Frymus T, Boucraut-Baralon C, Truyen U, Hartmann K, Lutz H, Gruffydd-Jones T, Radford AD, Lloret A, Pennisi MG, Hosie MJ, Marsilio F, Thiry E, Belák S, Horzinek MC. Prevention of infectious diseases in cat shelters: ABCD guidelines. *J Feline Med Surg.* Jul;15(7):546-54. 2013.
127. Chhetri BK, Berke O, Pearl DL, Bienzle D. Comparison of the geographical distribution of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections in the United States of America (2000-2011). *BMC Vet Res.* 2013.
128. Little S, Bienzle D, Carioto L, Chisholm H, O'Brien E, Scherk M. Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in Canada: recommendations for testing and management. *Can Vet J.* 2011.
129. Lutz H, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD,

- Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* Jul;11(7):565-74 2009.
130. Arjona A, Escolar E, Soto I, Barquero N, Martin D, Gomez-Lucia E. Seroepidemiological survey of infection by feline leukemia virus and immunodeficiency virus in Madrid and correlation with some clinical aspects. *J Clin Microbiol.* Sep;38(9):3448-9. 2000.

2.4.-INMUNODEFICIENCIA FELINA

2.4.1.-INMUNODEFICIENCIA FELINA.

EL VIRUS

2.4.1.- EL VIRUS

El virus de la inmunodeficiencia felina (Figura 2.4.1.1) (FIV) ^{1,2,3} fue aislado por primera vez en un gato que presentaba signos de padecer un síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Se trata de un Retrovirus del género lentivirus que incluyen virus con los tres genes esenciales *env*, *gag* y *pol* y dos moléculas de ARN rodeadas por la proteína de la nucleocápside (NC, p10), enzimas necesarias para la replicación viral (transcriptasa inversa, integrasa y proteasa), la proteína de la cápside, la proteína matriz y una envoltura lipídica externa. ^{1,3}Dentro de la membrana están las glicoproteínas de membrana (*env*) que comprenden la subunidad glicoproteica de superficie y la subunidad glicoproteína de transmembrana. Tienen una alta capacidad de mutación^{13,14} pero son extremadamente sensibles a la desecación en el medio, a los desinfectantes habituales y a la temperatura.

^{6,7} El gen *gag* codifica para las proteínas internas de las partículas de virus, codificando para la proteína p24 de la cápside del virus que es determinante para el diagnóstico.

⁸El gen *pol* codifica para la síntesis de proteínas (proteasa, integrasa y transcriptasa inversa) que intervienen en la replicación del virus y otras que determinan la virulencia del mismo. ^{7,8}El gen *env* codifica para la síntesis de las proteínas que se insertan en la envoltura que interaccionan con los receptores celulares para la penetración del virus en las células influyendo directamente sobre la patogenicidad del virus.

El FIV ha sido clasificado en 5 subtipos ^{5,11} diferentes, nombrados desde la A hasta la E según el análisis filogenético de los aminoácidos de la envoltura. El subtipo A ^{9,10} es el más común en el noroeste de Europa y el subtipo B en Europa meridional. Sin embargo también se ha demostrado que pueden existir diferentes combinaciones de varios subtipos diferentes y de hecho un animal puede estar infectado¹¹ por diferentes subtipos de virus por lo que se demuestra que no existe una protección cruzada entre ellos.

Figura 2.4.1.1: Imagen del virus de la inmunodeficiencia felina. Tomada del libro “Enfermedades infecciosas felinas”, Palmero, M., Carballés, V, Ed. Servet 2010.

2.4.2.- INMUNODEFICIENCIA FELINA.

EPIDEMIOLOGÍA

2.4.2.- EPIDEMIOLOGÍA

Desde que el FIV fue aislado por primera vez en 1987 los estudios serológicos han demostrado que el FIV es endémico en la población de felinos domésticos con una distribución mundial ^{1,5,12} además de que la seroprevalencia es muy variable entre las diferentes regiones estimándose entre un 1 % y un 14 % en gatos sin signos clínicos y hasta un 44 % en gatos enfermos. En poblaciones de gatos ^{19,20} callejeros, la prevalencia total puede llegar a ser de un 30 %.

Los gatos adultos ^{10,11,12} y enfermos, machos y enteros sin castrar son los individuos más susceptibles de ser infectados.

La principal vía de infección es mediante un estrecho ¹⁵ contacto a través de la inoculación de saliva que contenga partículas virales a través de una herida o mordedura²³ por lo que comportamientos sexuales ²⁶ entre los gatos y las gatas al morderles en el cuello o bien la competencia por el territorio cuando hay una alta densidad poblacional, son factores de riesgo.

En infecciones de tipo experimental ^{16,17} se ha comprobado que puede haber una transmisión vertical de madres a hijos, de más de un 50 %, y es posible que en una misma camada algunos fetos se vean afectados y otros no dependiendo de la carga viral de la madre durante la gestación y el parto. Si la madre está infectada ^{1,5,10} de forma aguda, la transmisión puede llegar a un 70 % ^{5,25} mientras que si lo está de forma crónica y no muestra signos clínicos, la camada puede nacer libre de infección, aunque esto es difícil de determinar ya que los cachorritos pueden contener partículas virales en los tejidos pero no en sangre periférica, lo que dificulta tremendamente el diagnóstico.

Aunque en condiciones de campo no se han descrito otras formas de transmisión del virus, a nivel experimental ²³ se ha comprobado que puede haber una transmisión vía oral, nasal, vaginal y rectal.

El periodo de incubación ^{5,10} es de aproximadamente 2-4 semanas.

2.4.3.- INMUNODEFICIENCIA FELINA.
PATOGENIA

2.4.3.- PATOGENIA

La glicoproteína gp120 de la envoltura del virus^{1,2}, se une a un receptor primario de la superficie de los linfocitos CD4+ lo que origina un cambio conformacional en dicha glicoproteína lo que la permite interactuar a su vez con el correceptor CXCR4^{84,85,86,87}, provocando la rotura de la membrana y la entrada del virus en la célula. La transcriptasa inversa^{3,4,5} del virus que copia el ARN del virus en ADN (provirus) aunque con errores, esto permite al virus mutar con facilidad por lo que el virus es capaz de evadir el sistema inmune con facilidad lo que es de vital importancia a la hora de establecer protocolos de vacunaciones.

En el momento en que se produce el primer provirus pero no se replica y permanece inactivado, tenemos un animal latentemente infectado^{1,10,11}.

Las fases que podemos distinguir en la patogenia de FIV son las siguientes:

Fase de viremia

Los primeros días pos infección^{1,2,15,16}, el FIV crece en las células dendríticas, en los macrófagos, los linfocitos TCD4, timo y bazo y puede ser detectado en el plasma en 2 semanas aproximadamente. La concentración de virus en plasma y la cantidad de ADN pro viral en las células polimorfonucleares aumenta, llegando a un pico máximo en torno a las 8-12 semanas^{11,15,16} postinfección para finalmente diseminarse a todo el organismo. En esta fase hay signos muy inespecíficos^{13,14} como anorexia, letargia, fiebre, linfadenopatía y leucopenia transitoria. Tras varias semanas la viremia disminuye a la vez que se estimula la inmunidad de base humoral y celular aunque no sea capaz de eliminar ya el virus del organismo.

Fase de latencia

Puede durar meses o incluso años ^{35,36} y durante este tiempo el animal no muestra signos clínicos de enfermedad. Esta fase comienza con el descenso³⁷ de la viremia y hay una alteración progresiva del sistema inmunitario disminuyendo el número y la funcionalidad de los linfocitos ^{38,39}T helper (TCD4+), fundamentalmente en su capacidad para producir Interleuquina 2 y reaccionar frente a los antígenos⁴⁰.

Fase de inmunodeficiencia

Tras una fase de latencia más o menos larga ^{1,2,5} una alteración del sistema inmunitario como puede ser la provocada por la administración^{16,18} de corticosteroides o cualquier otro tratamiento inmunosupresor, o el estrés secundario al celo o a cualquier hecho estresante en la vida del animal, puede desembocar en el desarrollo de la viremia y la progresión de la enfermedad hasta provocar la muerte.

El virus de la inmunodeficiencia felina es un virus altamente citopático ⁴¹que causa la muerte por apoptosis de las principales células diana, los linfocitos TCD4+ lo que cursa con un síndrome de inmunodeficiencia. Durante este periodo ^{42,45} de tiempo, comienzan a aparecer los primeros signos clínicos^{45,46,47,48} de modo leve a moderado, como anorexia, debilidad, depresión y fiebre y un estado de inmunodeficiencia que predispone al desarrollo de infecciones oportunistas y finalmente la muerte del animal por infecciones, neoplasias, procesos neurológicos y deterioro general.

El mecanismo de oncogénesis ^{46,47} que favorece el desarrollo de tumores es de tipo indirecto de modo que la hiperplasia de linfocitos B junto con una menor respuesta celular favorece el desarrollo de las células neoplásicas.

A nivel neurológico^{45,46} los virus son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica infectando las células del tejido neuronal para posteriormente replicarse en ellas. Cada vez hay variantes del virus más adaptadas al tejido neuronal⁴⁶.

2.4.4.- INMUNODEFICIENCIA FELINA.
SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

2.4.4.- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

La inmunodeficiencia felina tiene varias fases y en ellas vemos diferentes signos clínicos^{1,2}:

FASE I: es la fase de viremia^{1,2} que dura aproximadamente 2 semanas y en la que vemos signos muy inespecíficos como anorexia, depresión y fiebre.

FASE II: es un periodo asintomático^{39,40} en el que el animal no muestra signos clínicos de enfermedad y puede durar entre unas semanas a varios años.

FASE III: puede durar meses o años^{12,15,16,22} y en esta fase encontramos signos inespecíficos de enfermedad.

FASE IV: es la fase de inmunodeficiencia^{2,3} propiamente dicha y en ella encontramos todos los signos clínicos asociados a las infecciones oportunistas que pueden surgir y al debilitamiento generalizado del animal. Tiene lugar en animales a partir de los 4-6 años de edad y puede durar varios meses y finalmente desemboca en la muerte del animal.

La mayor parte de los signos clínicos de los gatos infectados por FIV no parecen estar directamente^{45,45,46} relacionados por lo que es de vital importancia buscar más allá de los signos clínicos, cuales son las causas subyacentes^{1,2}. En algunos casos, los signos clínicos son secundarios a las infecciones⁵⁶ que se producen derivadas de la inmunodeficiencia, dependiendo del lugar en que se desarrolle la infección encontrando³ fundamentalmente cuadros de gingivoestomatitis crónica^{56,57} (Figura 2.4.4.1-2), alteraciones reproductivas¹⁵, rinitis crónica⁴⁴, linfadenopatía, glomerulonefritis inmunomediada con afectación tubulointersticial^{49,50,51} y proteinuria debido al depósito de inmunocomplejos y pérdida de peso. La activación policlonal de linfocitos B provoca una hipergammaglobulinemia y una alta concentración de inmunocomplejos circulantes y auto anticuerpos⁴.

La gingivoestomatitis crónica felina^{1,4,56} es una de las manifestaciones más frecuentes en animales infectados por FIV y cursa con la inflamación de tipo proliferativo⁵⁷ con

infiltrados linfoplasmocitarios o purulenta necrotizante de la mucosa gingival, tejido periodontal, lengua, paladar etc...también puede apreciarse cuadros mixtos con coinfecciones con otros microorganismos ⁵⁶ como bacterias o virus como el calicivirus.

Figura 2.4.4.1-2: Gingivoestomatitis asociada a FIV (Foto: B. Unzeta)

También se han descrito el desarrollo de infecciones virales ^{52,53,54}, bacterianas como piodermas, cistitis, enteritis, abscesos..., fúngicas (Figura 2.4.4.3) y protozoarias secundarias.

Otras manifestaciones menos frecuentes son parasitosis a nivel dermatológico ^{1,5} como demodicosis⁵⁵ y demodicosis (Figura 2.4.4.4), tumores de linfocitos B, sarcomas^{47,48}, desórdenes mieloproliferativos y carcinomas de células escamosas. Hasta ^{48,59} un 25 % de los gatos infectados presentan procesos respiratorios y oculares de tipo crónico.

Figura 2.4.4.3: Dermatofitosis en un gatito de 2.5 meses positivo a FIV en un test ELISA que se repitió pasados 7 meses continuando dando un resultado positivo (Foto: B. Unzeta)

Figura 2.4.4.4:
Demodex en un raspado de un gato positivo a FIV (Foto: B. Unzeta)

Figura 2.4.4.5: Absceso en zona rostral derecha que ya ha sido drenado en un gato positivo a FIV (Foto: B. Unzeta)

En infecciones experimentales con cepas neurovirulentas^{44,45,46} cuya incidencia es de un 5 % aproximadamente de los gatos infectados, puede haber afectación del SNC y una neuropatía periférica que puede cursar con cambios de conducta, temblores, alteraciones en el ciclo del sueño, alteraciones en el aprendizaje y parexia de las extremidades^{45,46}.

Las alteraciones reproductivas^{1,2} que sufren los animales infectados por FIV han sido diagnosticadas a partir del aislamiento de FIV en tejido placentario y en los fetos.

Las glomerulonefritis inmunomediadas⁴⁹ tienen lugar debido al depósito de inmunocomplejos lo que produce lesiones de glomeruloesclerosis, glomerulonefritis y depósito de amiloide que provocan proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular que finalmente conduce al desarrollo de una insuficiencia renal^{1,216,22,28,29}.

A nivel dermatológico se puede encontrar^{1,3,4} :

1-pododermatitis plasmocitarias:

No se conoce el origen etiológico^{52,53} con exactitud pero se cree que el origen puede ser inmunomediado. Tiene una baja presentación pero el 50% de los casos se asocian a la infección por inmunodeficiencia felina y comienza generalmente con un intenso dolor^{54,55} en una o varias almohadillas a nivel del carpo y el tarso que se inflaman. La lesión presenta una zona más blanda central muy dolorosa que desencadena en cojeras y que progresivamente comienza a ulcerarse y sangran con relativa facilidad. Estas lesiones pueden acompañarse^{1,2,3,4} de hipertermia, apatía, anorexia, anemia, gingivostomatitis, adenopatías periféricas o glomerulonefritis y amiloidosis renal⁴⁹.

Para su diagnóstico es imprescindible realizar un estudio histopatológico en el que se aprecian infiltraciones plasmocitarias que constituyen una inflamación crónica frente a diferentes antígenos como virus y bacterias^{54,55}.

2-Condritis plasmocitaria:

También es poco frecuente y en algún caso se ha asociado a las infecciones por inmunodeficiencia y leucemia felina. Se caracterizan^{1,2,55} por la hinchazón dolorosa generalmente simétrica de los pabellones auriculares que puede ir asociado con fiebre.

También es frecuente el desarrollo de tumores^{1,2,4}. Los gatos infectados por inmunodeficiencia tienen una mayor predisposición al desarrollo de tumores^{47,48,59} de manera que el riesgo de sufrir un linfoma aumenta seis veces el gato tiene inmunodeficiencia y 60 veces si tiene leucemia y 80 veces si está con infectado⁵¹ tanto por inmunodeficiencia como por leucemia. Los tumores más frecuentemente⁵⁴ asociados al virus son los carcinomas mamarios, los carcinomas de células escamosas (Figura 2.4.4.6), los epitelomas espinocelulares, los mastocitomas y fibrosarcomas, linfomas de linfocitos B y leucemias.

Figura 2.4.4.6: Carcinoma de células escamosas en el plano nasal en un gato positivo a FIV (Foto: B. Unzeta)

Alteraciones oftalmológicas: se aprecian ^{4,50,51} uveítis, glaucoma, coriorretinitis, degeneración retinianas focal hemorragias retinianas (Figura 2.4.4.7), y perforaciones oculares (Figura 2.4.4.8)

Figura 2.4.4.7: Uveítis en gatito de 1 mes, positivo a FIV mediante ELISA y confirmado 8 meses después como positivo (Foto: B. Unzeta)

Figura 2.4.4.8: Perforación ocular secundaria a un absceso ocular en un gato de 2 meses positivo a FIV mediante técnica ELISA y confirmado 7 meses después. (Foto: cortesía de la colonia del Parque del Buen Retiro)

2.4.5-INMUNODEFICIENCIA FELINA.

DIAGNÓSTICO

2.4.5.- DIAGNÓSTICO

Esta infección tiene su reflejo en cambios que se pueden detectar en un análisis hematológico^{1,4} donde se puede observar, en animales infectados, una disminución en el número de células de todas las líneas celulares posiblemente por la replicación del virus en las células mononucleares con la consiguiente destrucción inmunomediada de todas las líneas celulares a nivel de la médula ósea o bien debido a una menor producción secuestro extra medular o movilización aumentada. Estos cambios pueden ser los únicos que se encuentren en un gato positivo a FIV pero asintomático³.

A nivel bioquímico^{2,4} las alteraciones encontradas suelen ser muy inespecíficas con aumentos de urea, creatinina y fósforo debido a la disminución de la tasa de filtración glomerular, un aumento de sodio y triglicéridos y disminución del colesterol debido a cambios en el metabolismo energético e hipercortisolemia debido a la liberación de citoquinas.

En el proteinograma², se puede observar una hipergammaglobulinemia policlonal asociada a la estimulación antigénica secundaria al proceso inflamatorio, encontrando un cociente albúmina/globulina considerablemente disminuido.

Estos hallazgos biopatológicos pueden servir para complementar las observaciones clínicas, pero en general son muy inespecíficos, por lo que es necesario emplear técnicas de diagnóstico más específicas.

Métodos directos o virológicos:

El diagnóstico se basa en la evidencia de la presencia del virus:

Cultivo y aislamiento del virus: en esta técnica se toman linfocitos de la sangre periférica heparinizada⁷⁰ para hacer un cultivo con células T durante 2-3 semanas para confirmar la presencia del virus midiendo los niveles de proteínas virales. Es una técnica fiable pero muy laboriosa por lo que no se utiliza de forma habitual⁶⁹.

PCR^{59,60} su misión es detectar el ADN proviral a partir de una pequeña muestra de sangre o tejido. Las ventajas de la PCR son su gran sensibilidad, especificidad y rapidez utilizando cualquier tejido para el estudio. Sin embargo los inconvenientes que presenta es que no es una técnica estandarizada⁶³ de modo que depende de la fiabilidad del protocolo que siga el laboratorio para su elaboración y además puede haber contaminación de las muestras con el material amplificado por lo que pueden haber tanto falsos positivos como falsos negativos por una mala manipulación de la muestra. Además los gatos con largos periodos asintomáticos⁶³ pueden ser falsos negativos por la baja carga viral y en animales vacunados se pueden encontrar falsos positivos pese a que se trate de una vacuna inactivada.

Las técnicas^{61,62} que se emplean en la actualidad son:

- PCR anidada: con una mejor sensibilidad que la PCR convencional
- PCR mediante transcriptasa inversa (RT-PCR): utiliza una enzima transcriptasa inversa para ampliar la muestra a partir de ARN viral para continuar luego con la técnica convencional.
- PCR en tiempo real o cuantitativa (rt- PCR o qPCR): cuantifica la cantidad de ADN proviral en una muestra determinada.

ELISA

El test ELISA⁶⁵ es el que comúnmente se emplea en la clínica diaria y su función es detectar anticuerpos contra 3 proteínas fundamentalmente: la p15 y p 24 que pertenecen a la nucleocápside del virus y la proteína gp40^{5,63} que es una glicoproteína de la envoltura viral, todas ellas en suero, plasma o sangre entera. Presenta una especificidad menor del 100 % lo que es especialmente importante cuando la prevalencia en una determinada población es baja o cuando un gato sano da un resultado positivo al test.

El valor predictivo positivo es decir, la probabilidad de padecer la enfermedad si el resultado es positivo, es de un 91-100 % mientras que el valor predictivo negativo, es decir, la probabilidad de estar sano si el resultado es negativo, es del 96-100%..

La sensibilidad de estos test, es decir, la probabilidad de que un gato enfermo de positivo al test, es del 99.3 % mientras que la especificidad, es decir, la probabilidad de que un

gato sano de un resultado negativo, es de un 99.8% (<https://www.idexx.com/resource-library/smallanimal/snap-combo-package-insert-en.pdf>)

INMUNOCROMATOGRAFÍA (IFA)

En estos test ^{68,70} se detectan anticuerpos frente a la proteína gp41 y su sensibilidad y especificidad son menores que con los test ELISA. La muestra puede ser de suero, plasma o sangre entera, se incuba y mediante un conjugado fluorescente que reconoce la IgG felina se detecta la presencia de anticuerpos frente al virus.

WESTERN BLOT (WB)

En esta técnica ^{1,4} se separa el virus de todas sus proteínas mediante electroforesis lo que permite identificar a todos los anticuerpos frente a las diferentes proteínas. La posibilidad de falsos negativos y positivos es menor que con otras técnicas serológicas y se considera la técnica gold standard para el diagnóstico de FIV.

Los resultados discordantes ⁴entre las diferentes pruebas que se pueden realizar pueden producirse en la etapa de infección o en las infecciones latentes o por las propias limitaciones de cada técnica.

Resultados falsos positivos:

- Anticuerpos calostrales: estos anticuerpos^{2,4} pueden permanecer en la sangre de los gatitos hasta aproximadamente los 6 meses de edad aunque en la gran mayoría a los 4 meses ya tienen niveles prácticamente indetectables, por lo que en estos gatitos, si se realiza un ELISA, IFA o WB antes de los 6 meses y tiene un resultado positivo, es necesario hacer lo siguiente:
 - Repetir la técnica a partir de los 6 meses de edad
 - Confirmar el resultado por PCR

- Anticuerpos vacunales: esto⁴ solo ocurre en los países que comercializan la vacuna y España no es uno de ellos. Como los test diagnósticos no diferencian los anticuerpos vacunales de los propios del gato frente a FIV podemos tener resultados falsos positivos por lo que hay que confirmar con PCR.

Resultados falsos negativos:

Esto se debe a la propia patogenicidad del virus ante 6 supuestos:

- Fases iniciales de la infección, procesos muy rápidos en que desarrollan los signos clínicos y gatos con contacto con animales positivos a FIV: la mayoría de los gatos desarrollan tasas de anticuerpos suficientes entre las 2 y 12^{4,68} semanas post infección pero a veces pueden llegar a tardar hasta 6 -12 meses por lo que estos gatos tendrán test serológicos negativos y PCR positiva.
- Fases terminales de la enfermedad, animales con inmunosupresión por cualquier otra patología, medicación inmunosupresora y patologías inmunomediadas: en estas situaciones el sistema inmunitario^{68,69} se agota y el título de anticuerpos va disminuyendo progresivamente invirtiéndose el cociente CD4+/CD8+, por lo que hay que realizar técnicas como PCR o WB.
- Modificación de los anticuerpos al cambiar los epítomos virales: debido a la alta capacidad de mutación⁷⁰ del virus, los epítomos virales frente a los que actúan los anticuerpos pueden verse alterados y no generarse anticuerpos.

2.4.6.-INMUNODEFICIENCIA FELINA.

TRATAMIENTO

2.4.6.- TRATAMIENTO

No existe un tratamiento curativo ^{1,4,78} para esta enfermedad y tan sólo podemos utilizar tratamientos paliativos que aumenten la calidad y la esperanza de vida manteniendo un correcto tratamiento de soporte cuando comienzan los primeros signos clínicos asociados a la infección por inmunodeficiencia felina.

Los principales antivirales utilizados son los siguientes:

1- Inhibidores de la transcriptasa inversa:

➤ AZT o zidovudina (3'-ácido-2',3'-dideoximidina):

Es el inhibidor de la transcriptasa inversa ^{4,71} que más se ha utilizado con buenos resultados y una buena tolerancia en los gatos. Su función consiste en bloquear ^{72,73} la transcriptasa inversa de los retrovirus impidiendo que se produzca la infección de nuevas células aunque no impide ^{76,77,78} la replicación del virus en las células a las que previamente ha infectado de manera que se reduce la carga viral, mejora el estado clínico y aumenta la calidad y la esperanza de vida principalmente en gatos con gingivostomatitis ⁷⁹.

La dosis ^{4,74} es de 5-10 mg/kg cada 12 horas PO, SC en ciclos de un mes a meses alternos durante 6 meses o una administración continuada durante seis meses.

Durante el primer mes de tratamiento ^{75,76} deben de realizarse controles hematológicos semanalmente ya que uno de los principales efectos secundarios es una anemia no regenerativa para posteriormente hacer hemogramas mensuales ^{1,2}. La disminución del valor hematocrito a lo largo de las primeras semanas puede resolver aunque se siga con el tratamiento aunque si esta disminución es por debajo del 20% se recomienda suspender el tratamiento y también se han observado vómitos y anorexia ⁷⁷.

En algunos estudios se han observado mutaciones^{77,78} del virus resistentes al AZT hacia los seis meses después de empezar con el tratamiento por lo que se desaconsejaría su uso al igual que los gatos con inmunosupresión a nivel de médula ósea.

➤ Estampidina (STAMP):

También es un inhibidor de la transcriptasa inversa^{4,78} utilizado en el tratamiento de la inmunodeficiencia humana. En estudios realizados con gatos la dosis^{79,80,81} que se ha empleado es variable entre 50-100 mg/kg cada 12 horas durante un mes produciendo una disminución de la carga viral^{82,83} en las primeras semanas de tratamiento aunque pueden observarse vómitos esporádicos y un aumento de las transaminasas hepáticas⁴.

2- Nucleosidos acíclicos PMEA9-(2-phosfonylmethoxyethyl) adenine y FPMA9-(3-fluoro-2-phosfonylmethoxypropyl)adenine:

Se han demostrado resultados⁴ prometedores en el tratamiento de la gingivoestomatitis^{56,57} asociada a FIV. La dosis de PMEA es de 2,5 mg/kg cada 12 horas vía SC aunque tiene como efecto secundario de la anemia y leucopenia lo que hace que no pueda ser un fármaco empleado a largo plazo.

El FPMA puede utilizarse a dosis superiores al PMA sin provocar efectos a nivel hematológico^{71,72}.

3- Antagonistas del receptor de las citoquinas AMD3100 (1,1'-bis-1,4,8,11-tetraazacyclo-tetradekan):

Es un antagonista selectivo^{84,85} del receptor de las citoquinas CXCR4 que impide la entrada del virus a las células la dosis es de 0,5 mg/kg cada 12 horas vías SC durante 6 semanas observándose una significativa mejoría^{86,87,88,89} de los signos clínicos y disminución de la carga viral sin observarse efectos secundarios muy evidentes.

4- Inhibidores de la proteasa:

Provoca la formación de copias defectuosas^{1,2} del virus que son incapaces de infectar a otras células y los estudios realizados con el fármaco TL3 muestran que su uso al comienzo de la infección y de manera ininterrumpida previene la aparición de los signos neurológicos asociados a la infección. Este fármaco no previene de la viremia pero se ha demostrado que aumenta el periodo de supervivencia en los gatos sintomáticos disminuyendo la carga viral aunque hasta la fecha no hay estudios concluyentes.

4-Ácido valproico:

Se utiliza como antiepiléptico^{71,72} en medicina humana y ha demostrado ser efectivo al inhibir una enzima responsable de que el virus de la inmunodeficiencia humana permanezca en fase de latencia. La dosis empleada⁴ es de 15 mg/kg cada 24 horas vía PO ininterrumpidamente en combinación con AZT^{76,77,78}. Como efectos secundarios^{4,90} puede producir hepatotoxicidad y trombocitopenia por lo que es imprescindible realizar controles hematológicos y bioquímicos semanales durante el tratamiento⁷¹.

5- Lamivudine:

Es un nucleósido capaz de revertir las mutaciones virales^{4,91,92} producidas por el AZT por lo que permite que podamos utilizar el AZT durante más tiempo, lo que lo convierte en una buena herramienta para utilizar en tratamiento combinado y fundamentalmente de manera preventiva.

Se recomienda utilizar todos estos fármacos en asociaciones farmacológicas^{91,92} ya que hay estudios que sugieren que el uso de un único y viral es más propenso a producir mutaciones virales que si se utilizan combinaciones de fármacos. El AZT^{76,77} y ácido valproico mejoren significativamente la calidad de vida y los signos clínicos aunque pueden tener como efecto secundario de la anemia, trombocitopenia y hepatotoxicidad.

Inmunomoduladores:

Los inmunomoduladores o estimuladores del interferón pueden beneficiar a los gatos restaurando el sistema inmune dañado y controlando la carga viral y existen dos tipos de interferón.

Se conocen dos tipos de interferones:

- Tipo I: alfa, beta y omega tienen una función antiviral y antiproliferativa.
- Tipo II: gamma con función inmunomoduladora.

1- Interferón alfa^{93,94,95} en los estudios realizados en gatos infectados con el virus de la inmunodeficiencia felina se probó en un estudio sin embargo existen escasa evidencias de que esto sea igual en gatos infectados por FIV^{90,91,93}. Sin embargo y pese a que no hay evidencias científicas que lo corroboren, muchos autores afirman que en su experiencia, los gatos tratados con interferón alfa presentaban una mejoría clínica¹⁰³ y vivían más tiempo que los gatos no tratados^{2,4}. Tiene efectos inmunomoduladores y antivirales siendo más efectivo en las fases no tumorales de la enfermedad¹⁰².

La dosis recomendada^{4,98} es de 30-60 UI /24 h en semanas alternas hasta la remisión de los signos clínicos. Se desconoce el mecanismo por el cual el interferón alfa⁹⁰ ejerce su acción, pero lo que hay que saber es que es una proteína de origen humano por lo que su administración parenteral puede conllevar el desarrollo de anticuerpos que limiten su eficacia a dosis altas⁵.

2- Interferón omega felino: demostró⁴ una significativa mejoría en el tratamiento de la viremia ocasionada por FIV además de mejorar la supervivencia de estos gatos aunque no condujo a una seroconversión completa y no^{101,102} tiene como efecto

secundario la formación de anticuerpos como el interferón alfa, así que es el único interferón de uso veterinario con licencia de uso en Europa y Japón ^{96,97}.

El interferón omega inhibe la replicación del virus en estudios in vitro (1 MU/kg SC /24h 5 días consecutivos y repetir 3 ^{92,94} veces con varias semanas de intervalo entre cada semana de tratamiento.

En este estudio se encontró una diferencia significativa en el tiempo de supervivencia entre el grupo de animales no tratados con interferón a los que sí lo fueron sin embargo no se midieron parámetros virales y se necesitan más estudios en este sentido. Además se apreció que los gatos con anemia en los que mejoraba el valor hematocrito pasados 14 días desde el inicio del tratamiento, tenían un mejor pronóstico que el resto ^{1,4,102} (70 % vs 40%)⁵. Si se observa esta mejoría con el tratamiento, está indicado seguir el tratamiento durante 5 días más y posteriormente cuando se observe un empeoramiento del estado del gato. Si no se observa mejoría, posiblemente el gato a nivel particular o responde al interferón y se puede suspender definitivamente el tratamiento ^{5,119}.

- 3- El inmunomodulador de linfocitos T es un estimulador ^{2,4} de las células madre productoras de linfocitos TCD4 (helper) estimulando la producción a su vez de citoquinas, interleuquina 2 e interferón que a su vez estimulan los linfocitos TCD8+. Por todo esto han demostrado mejorar los signos clínicos y valores hematológicos aunque son necesarios más estudios para confirmar su efectividad. Hasta el momento solo se ha comercializado^{3,4} en EE.UU bajo el nombre de IMULAN. La dosis es de 1 µg/ml /gato SC con una inyección semanal durante el primer mes para pasar a 1 inyección quincenal el segundo mes y pasar luego mensual a partir del tercer mes hasta que remitan los signos clínicos^{73,74}. Es necesario realizar controles hematológicos mensuales^{1,2}.

- 4- Acemannan^{4,104} es un mucopolisacárido que estimula la actividad de las citoquinas producidas por los macrófagos. La dosis recomendada¹⁰³ es de 2 mg/kg /24 h PO durante 12 semanas o semanalmente durante 12 semanas por vía parenteral.
- 5- Proteína A estafilocócica⁴ es un polipéptido de la pared celular de *Staphylococcus aureus* que actúa como un inmunomodulador activando linfocitos B y T⁵ y estimulando la producción de interferón. La dosis empleada^{1,2} es de 10 µg/kg vía intraperitoneal 2 veces a la semana, con tres días de intervalo entre cada administración durante 10 semanas y posteriormente una vez al mes.

Otros fármacos

- 1- IGF1 (insuline like growth factor-1): estimula el crecimiento y desarrollo del timo aumentando las reservas de linfocitos T^{4,104}.
- 2- EPO (eritropoyetina humana): estimula los linfocitos y eritrocitos a una dosis de 100 UI/kg/SC cada 48 h⁴.
- 3- rHUG-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano): estimula los neutrófilos⁴ pero también puede aumentar la carga viral de las células mononucleares^{1,2,5} y a las 21-3 semanas pueden producirse anticuerpos contra la propia molécula por lo que su uso está desaconsejado en largos periodos de tiempo, aunque se realicen incluso periodos de descanso.

2.4.7.-INMUNODEFICIENCIA FELINA.
INMUNIDAD Y CONTROL

2.4.7.- INMUNIDAD Y CONTROL

A nivel inmunitario se considera que los anticuerpos transmitidos de la madre a las crías lactantes protegen frente a la infección aunque no se sabe en qué medida^{2,4}.

Con respecto a la vacunación solamente existe en el mundo una vacuna de virus completo y no activada que se comercializa en Estados Unidos Australia y Nueva Zelanda y que incluye cepas del subtipo A y D que también confiere cierta protección frente a cepas del subtipo B^{7,9,31,32}.

La vacuna^{105,106,107} tiene licencia para poder ser utilizada a partir de las ocho semanas de edad administrándose 3 dosis^{20,21,22} separadas 2-3 semanas y revacunándose anualmente con una eficacia de aproximadamente el 82%. Sin embargo la vacunación ofrece dos inconvenientes, el primero es que algunas vacunas aumentan la susceptibilidad a la infección tras la vacunación con cepas virulentas y el segundo inconveniente importante es que la vacunación genera una inmunidad^{4,106} que no permite diferenciar los gatos vacunados de los infectados de manera natural mediante pruebas serológicas por lo que hay que utilizar métodos virológicos como la PCR o aislamiento viral para diagnosticar la infección real^{2,4}.

La ABCD nos recomienda^{4,108} el uso de la vacuna en Europa debido a la dificultad que supone para el diagnóstico serológico.

En gatos con inmunodeficiencia^{104,105} las vacunaciones frente al resto de enfermedades deben de realizarse como habitualmente y la revacunación debe de ser incluso más frecuentes que en un gato sin inmunodeficiencia ya que la duración de la inmunidad podría ser menor.

Si nos encontramos ante un supuesto de que los gatos presente en una reagudización de la enfermedad^{2,105} o en gatos tratados con terapias inmunosupresoras o con enfermedades autoinmunes no deben de ser vacunados.

PRONÓSTICO

La ABCD ^{1,2,4} no recomienda eutanasiar a los gatos positivos a inmunodeficiencia ya que estos animales pueden vivir el mismo tiempo que un gato sano ya que el periodo asintomático puede variar dependiendo de la cepa infectante y durar incluso varios años.

Estudios experimentales² demuestran que los gatos que se infectan jóvenes⁴ tienen mayores probabilidades de progresar a una fase de inmunodeficiencia que aquellos gatos que se infectan más tardíamente. La única excepción son los gatos sintomáticos que viven en colectividades donde mantener un gato positivo supone un riesgo evidente para el resto de la colectividad.

MANEJO

Gatos que viven solos

Los gatos que viven solos ^{2,4} deben de ser esterilizados para evitar el estrés relacionado con el celo y las posibles salidas al exterior además de las peleas por el territorio principalmente en el caso de los machos, aumentando esta manera su esperanza de vida y evitando el contagio de otras enfermedades a la vez que se previene la transmisión de la inmunodeficiencia a otros gatos¹⁰⁹.

Casas con varios gatos

Los factores que pueden influir en el riesgo de transmitir la inmunodeficiencia entre gatos son múltiples cómo es la cepa viral^{2,4} y la carga infectante en la saliva de los animales infectados, así como la edad del gato en el momento de la infección y su estado inmunitario^{35,51}.

Cuando un gato es diagnosticado de inmunodeficiencia deben ser testados ^{4,110} todos los gatos del entorno para conocer su estado de salud realizando un correcto periodo de

cuarentena de al menos 2 meses tras el último posible contagio con el virus, aislando el gato infectado o buscándole un lugar sin otros gatos¹¹¹.

Todos los gatos del entorno deben de ser esterilizados y es importante no introducir nuevos ejemplares ya que esto puede generar peleas y favorecer la infección incluso entre gatos que han convivido durante años^{2,4,106,107}.

Si alguno² de los gatos que viven en el entorno presenta alguna otra enfermedad infecciosa deben de ser aislados para evitar la infección al resto de los animales.

Colectividades

Hay una alta prevalencia^{2,4,110} de la infección por inmunodeficiencia en colectividades de gatos sobre todo entre machos enteros que provienen de la calle por lo que la ABCD recomienda que todos los gatos se aíslen y muy especialmente aquellos que se encuentran enfermos.

En la mayoría de los casos positivos debería de considerarse la eutanasia^{1,4} sobre todo en aquellos en los que se sospeche que los signos clínicos se corresponden con un estadio avanzado de la enfermedad.

En los criaderos la infección por inmunodeficiencia es rara ya que los gatos normalmente se mantienen en el interior de las casas y los gatos nuevos son testados antes de ser introducidos en el criadero realizando un segundo test a los 2 meses^{2,3,4} del primero.

2.4.8.-INMUNODEFICIENCIA FELINA.

BIBLIOGRAFÍA

2.4.8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Hosie MJ, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Med Surg*. 2009.
2. Gomez- Lucía Duato, E., Arjona, Sanz, A., Barneto Carmona, A., Retrovirosis felinas, *Canis et Felis* 2006.
3. Greene, C.E., Enfermedades infecciosas del perro y el gato 2008.
4. Palmero, M., Carballés, V, Enfermedades infecciosas felinas, 2010.
5. Affranchino JL, González SA. Understanding the process of envelope glycoprotein incorporation into virions in simian and feline immunodeficiency viruses. *Viruses*. Jan 16;6(1):264-83. 2014.
6. Willett BJ, Hosie MJ. The virus-receptor interaction in the replication of feline immunodeficiency virus (FIV). *Current Opinion Virology* Dec;3(6):670-5 2013.
7. Taniwaki SA, Figueiredo AS, Araujo JP Jr. Virus-host interaction in feline immunodeficiency virus (FIV) infection. *Companion Immunology Microbiology Infectious Diseases*. Dec;36(6):549-57 2013.
8. Stickney AL, Dunowska M, Cave NJ. Sequence variation of the feline immunodeficiency virus genome and its clinical relevance. *Veterinary Record*. Jun 8;172(23):607-14 2013.
9. McDonnell SJ, Sparger EE, Murphy BG. Feline immunodeficiency virus latency. *Retrovirology*. 2013.

10. Hartmann K. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. *Viruses*. Jul 6;10:69. 2012.
11. Teixeira BM, Hagiwara MK, Cruz JC, Hosie MJ. Feline immunodeficiency virus in South America. *Viruses*. Mar;4(3):383-96. 2012.
12. Saenz DT, Barraza R, Loewen N, Teo W, Poeschla EM. Feline immunodeficiency virus-based lentiviral vectors. *Cold Spring Harb Protoc*. Jan 1;2012(1):71-6 2012.
13. Kenyon JC, Lever AM. The molecular biology of feline immunodeficiency virus (FIV). *Viruses*. Nov;3(11):2192-2132011.
14. Zielonka J, Münk C. Cellular restriction factors of feline immunodeficiency virus. *Viruses*. Oct;3(10):1986-2005.2011.
15. White J, Stickney A, Norris JM. Feline immunodeficiency virus: disease association versus causation in domestic and nondomestic felids. *Vet Clin North Am Small Animal Practice*. Nov;41(6):1197-208. 2011.
16. Hartmann K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology Immunopathology* . Oct 15;143(3-4):190-201.2011.
17. Ammersbach M, Bienzle D. Methods for assessing feline immunodeficiency virus infection, infectivity and purification. *Veterinary Immunology Immunopathology*. Oct 15;143(3-4):202-142011.

18. Mora M, Napolitano C, Ortega R, Poulin E, Pizarro-Lucero J. Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection in free-ranging guignas (*Leopardus guigna*) and sympatric domestic cats in human perturbed landscapes on Chiloé Island, Chile. *J Wildl Diseases*. Jan;51(1):199-208. 2015.
19. Bęczkowski PM, Harris M, Techakriengkrai N, Beatty JA, Willett BJ, Hosie MJ. Neutralising antibody response in domestic cats immunised with a commercial feline immunodeficiency virus (FIV) vaccine. *Veterinary Research Forum. Vaccine*. Feb 18;33(8):977-82015.
20. Najafi H, Madadgar O, Jamshidi S, Ghalyanchi Langeroudi A, Darzi Lemraski M. Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses. *Veterinary Research Forum*. 5(4):255-61.2014.
21. Ortega-Pacheco A, Aguilar-Caballero AJ, Colin-Flores RF, Acosta-Viana KY, Guzman-Marin E, Jimenez-Coello M. Seroprevalence of feline leukemia virus, feline immunodeficiency virus and heartworm infection among owned cats in tropical Mexico. *Journal of Feline Medicine Surgery*. Jun;16(6):460-4. 2014.
22. Liem BP, Dhand NK, Pepper AE, Barrs VR, Beatty JA Clinical findings and survival in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Jul-Aug;27(4):798-805. 2013.
23. Miller MM, Thompson EM, Suter SE, Fogle JE. CD8+ clonality is associated with prolonged acute plasma viremia and altered mRNA cytokine profiles during the course of feline immunodeficiency virus infection. *Veterinary Immunology Immunopathology*. Apr 15;152(3-4):200-8. 2013.

24. Marçola TG, Gomes CP, Silva PA, Fernandes GR, Paludo GR, Pereira RW. Identification of a novel subtype of feline immunodeficiency virus in a population of naturally infected felines in the Brazilian Federal District. *Virus Genes*. Jun;46(3):546-50 2013.
25. Chhetri BK, Berke O, Pearl DL, Bienzle D. Comparison of the geographical distribution of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections in the United States of America (2000-2011). *BMC Veterinary Research*. Jan 5;9:2. 2013.
26. Spada E, Proverbio D, della Pepa A, Perego R, Baggiani L, DeGiorgi GB, Domenichini G, Ferro E, Cremonesi F. Seroprevalence of feline immunodeficiency virus, feline leukaemia virus and *Toxoplasma gondii* in stray cat colonies in northern Italy and correlation with clinical and laboratory data. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Jun;14(6):369-77. 2012.
27. Sobrinho LS, Rossi CN, Vides JP, Braga ET, Gomes AA, de Lima VM, Perri SH, Generoso D, Langoni H, Leutenegger C, Biondo AW, Laurenti MD, Marcondes M. Coinfection of *Leishmania chagasi* with *Toxoplasma gondii*, Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and Feline Leukemia Virus (FeLV) in cats from an endemic area of zoonotic visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*. Jun 8;187(1-2):302-6 2012.
28. White J, Stickney A, Norris JM. Feline immunodeficiency virus: disease association versus causation in domestic and nondomestic felids. *Veterinary Clinics North America Small Animal Practice*. Nov;41(6):1197-208 2011.
29. Belgard S, Truyen U, Thibault JC, Sauter-Louis C, Hartmann K. Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and *Bartonella henselae* in cats with chronic gingivostomatitis. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. Sep-Oct;123(9-10):369-76. 2010.

30. Sand C, Englert T, Egberink H, Lutz H, Hartmann K. Evaluation of a new in-clinic test system to detect feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection. *Veterinary Clinical Pathology*. Jun;39(2):210-4. 2010.
31. Hayward JJ, Rodrigo AG. Molecular epidemiology of feline immunodeficiency virus in the domestic cat (*Felis catus*). *Veterinary Immunology Immunopathol*. Mar 15;134(1-2):68-74 2010.
32. Murray JK, Roberts MA, Skillings E, Morrow LD, Gruffydd-Jones TJ. Risk factors for feline immunodeficiency virus antibody test status in Cats Protection adoption centres (2004). *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Jun;11(6):467-73 2009.
33. Fujino Y, Horiuchi H, Mizukoshi F, Baba K, Goto-Koshino Y, Ohno K, Tsujimoto H. Prevalence of hematological abnormalities and detection of infected bone marrow cells in asymptomatic cats with feline immunodeficiency virus infection. *Veterinary Microbiol*. May 12;136(3-4):217-25 2009.
34. Gentilini F, Novacco M, Turba ME, Willi B, Bacci ML, Hofmann-Lehmann R. Use of combined conventional and real-time PCR to determine the epidemiology of feline haemoplasma infections in northern Italy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Apr;11(4):277-85. 2009.
35. De Lange ., FIV: not a death sentence. *Tijdschr Diergeneeskd*. 2008.
36. Murphy B, Hillman C, McDonnel S. Peripheral immunophenotype and viral promoter variants during the asymptomatic phase of feline immunodeficiency virus infection. *Virus Research*. Jul;150(7):375-6. 2014.

37. McDonnel SJ, Sparger EE, Murphy BG. Feline immunodeficiency virus latency. *Retrovirology*. Jul 6;10:69 2013.
38. McDonnel SJ, Sparger EE, Luciw PA, Murphy B Pharmacologic reactivation of latent feline immunodeficiency virus ex vivo in peripheral CD4+ T-lymphocytes. *Virus Research*. Dec;170(1-2):174-9 2012.
39. Murphy B, Vapniarsky N, Hillman C, Castillo D, McDonnel S, Moore P, Luciw PA, Sparger EE. FIV establishes a latent infection in feline peripheral blood CD4+ T lymphocytes in vivo during the asymptomatic phase of infection. *Retrovirology*. Feb 7;9:12. 2012.
40. Assogba BD, Leavell S, Porter K, Burkhard MJ. Mucosal administration of low-dose cell-associated feline immunodeficiency virus promotes viral latency. *J Infectious Diseases*. Apr 15;195(8):1184-82007.
41. Leal RO, Gil S, Duarte A, McGahie D, Sepúlveda N, Niza MM, Tavares L. Evaluation of viremia, proviral load and cytokine profile in naturally feline immunodeficiency virus infected cats treated with two different protocols of recombinant feline interferon omega. *Res Veterinary Science*. Apr;99:87-95, 2015.
42. Roche S, El Garch H, Brunet S, Poulet H, Iwaz J, Ecochard R, Vanhems P. Diversity of trends of viremia and T-cell markers in experimental acute feline immunodeficiency virus infection ;8(2):e56135. *PLoS One*. 2013.
43. Mikkelsen SR, Long JM, Zhang L, Galemore ER, VandeWoude S, Dean GA. Partial regulatory T cell depletion prior to acute feline immunodeficiency virus infection does not alter disease pathogenesis. Feb 25;6(2):e17183 *PLoS One*. 2011.

44. Thompson J, MacMillan M, Boegler K, Wood C, Elder JH, VandeWoude S. Pathogenicity and rapid growth kinetics of feline immunodeficiency virus are linked to 3' elements. ;6(8): PLoS One. 2011.
45. Boudreaux CE, Lockett NN, Chemerys DN, Clay BT, Scott VL, Willeford B, Brown T, Coats KS. Maternal hematological and virological characteristics during early feline immunodeficiency virus (FIV) infection of cats as predictors of fetal infection and reproductive outcome at early gestation. *Veterinary Immunology Immunopathology*. Oct 15;131(3-4):290-7 ,2009.
46. Meeker RB. Feline immunodeficiency virus neuropathogenesis: from cats to calcium. *Journal Neuroimmune Pharmacol*. Jun;2(2):154-70,2007.
47. Magden E, Quackenbush SL, VandeWoude S. FIV associated neoplasms--a mini-review. *Veterianry Immunology Immunopathol*. Oct 15;143(3-4):227-34,2011.
48. Sourvinos G, Tsatsanis C, Spandidos DA. Mechanisms of retrovirus-induced oncogenesis. *Folia Biol (Praha)*. Apr;3(4):398-422 ,2000.
49. Poli A, Tozon N, Guidi G, Pistello M. Renal alterations in feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cats: a natural model of lentivirus-induced renal disease changes. *Viruses*. Sep;4(9):1372-89 ,2012.
50. German AC, Harbour DA, Helps CR, Gruffydd-Jones TJ. Is feline foamy virus really apathogenic? *Vet Immunology Immunopathology*. Nov;100(2):314-20,2008.
51. Shelton GH, McKim KD, Cooley PL, Dice PF, Russell RG, Grant CK. Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infections in a cat with

- lymphoma. Journal American Veterinary Medicine Association. Jan 15;194(2):249-52.1989.
52. Neel JA, Tarigo J, Tater KC, Grindem CB. Deep and superficial skin scrapings from a feline immunodeficiency virus-positive cat. *Veterianry Clinical Pathology*. Mar;36(1):101-4. 2007.
53. Chalmers S, Schick RO, Jeffers J. Demodicosis in two cats seropositive for feline immunodeficiency virus. *Journal American Veterinary Medicine Association*. Jan 15;194(2):256-7. 1989
54. Mancianti F, Giannelli C, Bendinelli M, Poli A. Mycological findings in feline immunodeficiency virus-infected cats. *Journal Medicine Veterinary Mycol*. 30(3):257-9.1992.
55. Goldkamp CE, Levy JK, Edinboro CH, Lachtara JL. Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in cats with abscesses or bite wounds and rate of veterinarian compliance with current guidelines for retrovirus testing. *Journal of American Veterinary Medical Association*. Apr 15;232(8):1152-8. 2008.
56. Belgard S, Truyen U, Thibault JC, Sauter-Louis C, Hartmann K. Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and *Bartonella henselae* in cats with chronic gingivostomatitis. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. Sep-Oct;123(9-10):369-76. 2010.
57. Quimby JM, Elston T, Hawley J, Brewer M, Miller A, Lappin MR. Evaluation of the association of *Bartonella* species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline

- leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine Surgery*. Feb;10(1):66-72. 2008.
58. Westman ME, Malik R, Hall E, Sheehy PA, Norris JM. Determining the feline immunodeficiency virus (FIV) status of FIV-vaccinated cats using point-of-care antibody kits. *Companion Immunology Microbiol Infectious Diseases*. Oct;42:43-52 .2015.
59. Litster A, Lin JM, Nichols J, Weng HY. Diagnostic utility of CD4%:CD8 low% T-lymphocyte ratio to differentiate feline immunodeficiency virus (FIV)-infected from FIV-vaccinated cats. *Veterinary Microbiology*. Jun 4;170(3-4):197-205.2014.
60. Chatzis MK, Leontides L, Athanasiou LV, Papadopoulos E, Kasabalis D, Mylonakis M, Rallis T, Koutinas AF, Andreadou M, Ikonomopoulos J, Saridomichelakis MN. Evaluation of indirect immunofluorescence antibody test and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of infection by *Leishmania infantum* in clinically normal and sick cats. *Experimental Parasitol*. 54–59 2014.
61. Ammersbach M, Little S, Bienzle D. Preliminary evaluation of a quantitative polymerase chain reaction assay for diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. *Journal of Feline Medicine Surgery*. Aug;15(8):725-9. 2013.
62. Wilkes RP, Kania SA, Tsai YL, Lee PY, Chang HH, Ma LJ, Chang HF, Wang HT. Rapid and sensitive detection of Feline immunodeficiency virus using an insulated isothermal PCR-based assay with a point-of-need PCR detection platform. *Journal Veterinary Diagnostics Investigation*. Jul;27(4):510-5, 2015.

63. Ribba B, El Garch H, Brunet S, Grenier E, Castiglione F, Poulet H, Vanhems P. Time-course analysis of main markers of primary infection in cats with the feline immunodeficiency virus. *Comput Math Methods Med.* 2012;342602, 2012
64. Najafi H, Madadgar O, Jamshidi S, Ghalyanchi Langeroudi A, Darzi Lemraski M. Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses. *Veterinary Research Forum.* 5(4):255-61.2014.
65. Reid RW, Barr MC, Scott FW. Retrospective serologic survey for the presence of feline immunodeficiency virus antibody: a comparison of ELISA and IFA techniques. *Cornell Vet.* Oct;82(4):359-69.,1992.
66. Usinger WR. A comparison of antibody responses to veterinary vaccine antigens potentiated by different adjuvants. *Vaccine.* Dec;15(17-18):1902-7. 1997
67. Parry BW, Holloway SA, Studdert MJ. Diagnosis of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infections. *Veterinary Clinics North America Small Animal Practice.* Jul;19(4):719-27.1989.
68. Barr MC, Pough MB, Jacobson RH, Scott FW. Comparison and interpretation of diagnostic tests for feline immunodeficiency virus infection. *Journal American Veterinary Medicine Association* Nov 15;199(10):1377-81.1991.
69. Hartmann K, Griessmayr P, Schulz B, Greene CE, Vidyashankar AN, Jarrett O, Egberink HF. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. *Journal of Feline Medicine Surgery.* Dec;9(6):439-45,2007.

70. Groat, R., Upgraded IDEXX Diagnostic products for simultaneous detection of antibodies to feline immunodeficiency virus gag and env proteins in feline blood samples. IDEXX laboratorios.
71. de Oliveira Medeiros S, Abreu CM, Delvecchio R, Ribeiro AP, Vasconcelos Z, de Moraes Brindeiro R, Tanuri A. Follow-up on long-term antiretroviral therapy for cats infected with feline immunodeficiency virus. *Journal of Feline Medicine Surgery*. Apr 8. 2015.
72. Fogle JE, Tompkins WA, Campbell B, Sumner D, Tompkins MB. Fozivudine tidoxil as single-agent therapy decreases plasma and cell-associated viremia during acute feline immunodeficiency virus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. May-Jun;25(3):413-8. 2011.
73. Feline research may help address thymic problems. AZT did not stop FIV damage to thymus. *AIDS Alert*. 2001.
74. Zhang W, Mauldin JK, Schmiedt CW, Brockus CW, Boudinot FD, McCrackin Stevenson MA. Pharmacokinetics of zidovudine in cats. *American Journal Veterinary Research*. Jun;65(6):835-40, 2004.
75. Arai M, Earl DD, Yamamoto JK. Is AZT/3TC therapy effective against FIV infection or immunopathogenesis? *Vet Immunol Immunopathol*. Mar;85(3-4):189-204. 2002.
76. Bisset LR, Lutz H, Böni J, Hofmann-Lehmann R, Lüthy R, Schüpbach J. Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antiviral Research*. Jan;53(1):35-45. 2002.

77. Zhu YQ, Remington KM, North TW. Mutants of feline immunodeficiency virus resistant to 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. Sep;40(9):1983-7. 1996.
78. McCaw D. Caring for the retrovirus infected cat. *Seminary Veterinary Medicine Surgery (Small Anim)*. 1995.
79. Hart S, Nolte I. Long-term treatment of diseased, FIV-seropositive field cats with azidothymidine (AZT). *Zentralbl Veterinarmed*. Aug;42(6):397-409. 1995.
80. Uckun FM, Cahn P, Qazi S, D'Cruz O. Stampidine as a promising antiretroviral drug candidate for pre-exposure prophylaxis against sexually transmitted HIV/AIDS. *Expert Opinion Investigation Drugs*. Apr;21(4):489-500. 2012.
81. Uckun FM, Waurzyniak B, Tibbles H, Venkatachalam TK, Erbeck D. In vivo pharmacokinetics and toxicity profile of the anti-HIV agent stampidine in dogs and feline immunodeficiency virus-infected cats. *Arzneimittelforschung*. Feb;56(2A):176-92. 2006.
82. Uckun FM, Petkevich AS, Vassilev AO, Tibbles HE, Titov L. Stampidine prevents mortality in an experimental mouse model of viral hemorrhagic fever caused by lassa virus. *BMC Infectious Diseases*. Jun 1;4:14 2004.
83. Uckun FM, Chen CL, Samuel P, Pendergrass S, Venkatachalam TK, Waurzyniak B, Qazi S. In vivo antiretroviral activity of stampidine in chronically feline immunodeficiency virus-infected cats. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr;47(4):1233-40. 2003 .
84. González SA, Falcón JI, Affranchino JL. Replacement of the V3 domain in the surface subunit of the feline immunodeficiency virus envelope glycoprotein with the equivalent region of a T cell-tropic human immunodeficiency virus type 1

- results in a chimeric surface protein that efficiently binds to CXCR4. *AIDS Research and Human Retroviruses*. Mar;30(3):250-9 2014.
85. Hu QY, Fink E, Hong Y, Wang C, Grant CK, Elder JH. Fine definition of the CXCR4-binding region on the V3 loop of feline immunodeficiency virus surface glycoprotein. *PLoS One*. 18;5(5):2010.
86. Sundstrom M, White RL, de Parseval A, Sastry KJ, Morris G, Grant CK, Elder JH. Mapping of the CXCR4 binding site within variable region 3 of the feline immunodeficiency virus surface glycoprotein. *Journal Virology*. Sep;82(18):9134-42. 2008.
87. Richardson J, Pancino G, Merat R, Leste-Lasserre T, Moraillon A, Schneider-Mergener J, Alizon M, Sonigo P, Heveker N. Shared usage of the chemokine receptor CXCR4 by primary and laboratory-adapted strains of feline immunodeficiency virus. *Journal Virology*. May;73(5):3661-71 1999.
88. Egberink HF, De Clercq E, Van Vliet AL, Balzarini J, Bridger GJ, Henson G, Horzinek MC, Schols D. Bicyclams, selective antagonists of the human chemokine receptor CXCR4, potently inhibit feline immunodeficiency virus replication. *Journal Virology*. Aug;73(8):6346-52. 1999
89. Nakagaki K, Nakagaki K, Takahashi K, Schols D, De Clercq E, Tabira T. CXCR4 is the primary receptor for feline immunodeficiency virus in astrocytes. *J Neurovirol*. Oct;7(5):487-92. 2001.
90. Gómez NV, Fontanals A, Castillo V, Gisbert MA, Suraniti A, Mira G, Pisano PB. Evaluation of different antiretroviral drug protocols on naturally infected feline immunodeficiency virus (FIV) cats in the late phase of the asymptomatic stage of infection. *Viruses*. Jun;4(6):924-39 2012.

91. Zhang W, Mauldin JK, Schmiedt CW, Brockus CW, Boudinot FD, McCrackin SM. Pharmacokinetics of lamivudine in cats. *American Journal Veterinary Research*. Jun;65(6):841-6. 2004.
92. Bisset LR, Lutz H, Böni J, Hofmann-Lehmann R, Lüthy R, Schüpbach J Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antiviral Res*. Jan;53(1):35-45. 2002.
93. Leal RO, Gil S, Duarte A, McGahie D, Sepúlveda N, Niza MM, Tavares L. Evaluation of viremia, proviral load and cytokine profile in naturally feline immunodeficiency virus infected cats treated with two different protocols of recombinant feline interferon omega. *Research Veterinary Science*. Apr;99:87-95 2015
94. Gil S, Leal RO, McGahie D, Sepúlveda N, Duarte A, Niza MM, Tavares L. Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: clinical and laboratory evaluation. *Research Veterinary Science*. Feb;96(1):79-85 2014.
95. Leal RO, Gil S, Sepúlveda N, McGahie D, Duarte A, Niza MM, Tavares L. Monitoring acute phase proteins in retrovirus infected cats undergoing feline interferon- ω therapy. *Journal of Small Animal Practice* . Jan;55(1):39-45, 2014.
96. Doménech A, Miró G, Collado VM, Ballesteros N, Sanjosé L, Escolar E, Martin S, Gomez-Lucia E. Use of recombinant interferon omega in feline retrovirois: from theory to practice. *Veterianry Immunology Immunopathol*. Oct 15;143(3-4):301-6 2011.

97. Riondato F, Gianella P, Guglielmino R, Cagnasso A, Bo S. Effects of interferon alpha (INF-alpha) therapy on peripheral blood lymphocyte subsets from FIV and FeLV naturally infected cats. *Veterinary Research Commun.* 1:429-32. 2003.
98. Pedretti E, Passeri B, Amadori M, Isola P, Di Pede P, Telera A, Vescovini R, Quintavalla F, Pistello M. Low-dose interferon-alpha treatment for feline immunodeficiency virus infection. *Veterinary Immunology Immunopathol.* Feb 15;109(3-4):245-54 2006.
99. Zeidner NS, Mathiason-DuBard CK, Hoover EA. Reversal of feline leukemia virus infection by adoptive transfer of lectin/interleukin-2-activated lymphocytes, interferon-alpha, and zidovudine. *Journal of Immunotherapy with Emphasis in Tumor Immunology.* Jul;14(1):22-32.1993.
100. Weiss RC, Cummins JM, Richards AB. Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. *Journal American Veterinary Medical Association.* Nov 15;199(10):1477-81. 1991.
101. Zeidner NS, Myles MH, Mathiason-DuBard CK, Dreitz MJ, Mullins JI, Hoover EA. Alpha interferon (2b) in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* Sep;34(9):1749-56. 1990.
102. Zeidner NS, Rose LM, Mathiason-DuBard CK, Myles MH, Hill DL, Mullins JI, Hoover EA. Zidovudine in combination with alpha interferon and interleukin-2 as prophylactic therapy for FeLV-induced immunodeficiency syndrome (FeLV-FAIDS). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* Dec;35(1-2):177-89. 1990.

103. Yates KM, Rosenberg LJ, Harris CK, Bronstad DC, King GK, Biehle GA, Walker B, Ford CR, Hall JE, Tizard IR. Pilot study of the effect of acemannan in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Veterinary Immunology Immunopathology*. Dec;35(1-2):177-89. 1992.
104. Woo JC¹, Dean GA, Lavoy A, Clark R, Moore PF. Investigation of recombinant human insulin-like growth factor type I in thymus regeneration in the acute stage of experimental FIV infection in juvenile cats. *AIDS Research Human Retroviruses*. Oct 10;15(15):1377-88. 1999.
105. Westman ME, Malik R, Hall E, Sheehy PA, Norris JM. Determining the feline immunodeficiency virus (FIV) status of FIV-vaccinated cats using point-of-care antibody kits. *Companion Immunology Microbiology Infectious Diseases*. Oct;42:43-52, 2015.
106. Bęczkowski PM, Harris M, Techakriengkrai N, Beatty JA, Willett BJ, Hosie MJ. Neutralising antibody response in domestic cats immunised with a commercial feline immunodeficiency virus (FIV) vaccine. *Vaccine*. Feb 18;33(8):977-84 2015.
107. Luo Z, Ren L, Zheng Y, Qi Z, Liang H, Liu Y, Hong K, Shao Y. Eliciting broad neutralizing antibody to HIV-1: envelopes of different lentivirus cross immunization by prime-boost vaccination. *Vaccine*. Aug 3;30(36):5316-23 2012.
108. Coleman JK, Pu R, Martin MM, Noon-Song EN, Zwijnenberg R, Yamamoto JK. Feline immunodeficiency virus (FIV) vaccine efficacy and FIV neutralizing antibodies. *Vaccine*. Feb 3;32(6):746-54 2014.
109. Huang C, Conlee D, Gill M, Chu HJ. Dual-subtype feline immunodeficiency virus vaccine provides 12 months of protective immunity against heterologous challenge. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Jun;12(6):451-7 2010.

- 110.Chhetri BK, Berke O, Pearl DL, Bienzle D. Comparison of risk factors for seropositivity to feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats: a case-case study.BMC Veterinary Research. Feb 10;11:30 ,2015.
- 111.Hosie MJ, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management.Journal of Feline Medicine Surgery. Jul;11(7):575-84 2009.

2.5.- PANLEUCOPENIA FELINA

2.5.1.- PANLEUCOPENIA FELINA.

EL VIRUS

2.5.1.- EL VIRUS

El virus de la Panleucopenia felina (VPF) pertenece a un grupo de virus aislados de gatos, visones, zorros y perros denominados parvovirus ^{1,2,4}, sin envoltura, cuyo genoma es una cadena sencilla de ADN^{1,2,5} que codifica fundamentalmente para 2 proteínas, una proteína estructural VP y una no estructural NS1. Está constituido por una cadena simple de ADN^{1,2} y necesita de la síntesis de la cadena complementaria para formar ADN bicatenario..

La cápside ^{3,6,8} a su vez es una estructura muy compleja lo que hace que el virus de la panleucopenia sea altamente resistente manteniendo su capacidad infecciosa en el entorno durante meses siendo difícil su inactivación mediante desinfectantes químicos¹⁰.

Estos virus utilizan receptores de la transferrina³ para la invasión celular, y esta molécula es expresada en una alta densidad en las células metabólicamente más activas por lo que se explica el tropismo del parvovirus por ciertos tejidos^{3,4,5,6}. Esta transferrina es a su vez necesaria también para el transporte del hierro por lo que es un elemento activo de muchas enzimas anabólicas^{3,4}.

Este virus sufrió entre mutaciones que le otorgaron la capacidad de infectar a los perros, denominándose parvovirus tipo 2^{1,2,5} que provocó una pandemia que acabó con millones de perros a lo largo de todo el mundo. La evolución más reciente del parvovirus⁸ del perro ha revelado nuevas mutaciones por lo que el gato puede ser infectado con la variante clásica o con los nuevos tipos antigénicos del parvovirus canino (PVC 2A, 2b o 2c) ^{1,2,7}.

2.5.2.- PANLEUCOPENIA FELINA. **EPIDEMIOLOGÍA**

2.5.2.- EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología del VPF^{1,2,3} viene determinada por dos factores fundamentales: la estabilidad física de la cápside del virus¹ y la gran excreción^{1,2} de partículas virales por parte de los animales afectados, lo cual favorece la persistencia del virus en determinadas colonias de animales a lo largo del tiempo.

En un primer momento se produce una infección aguda^{1,3,5} y tras 2-3 días de comienzo la eliminación^{3,5} de las partículas virales durante 2-3 semanas, no existiendo el estado de portador crónico ni persistencia del virus en el paciente^{3,4,5}.

La principal vía de transmisión es la horizontal^{1,2,3}, directa o indirecta, ya sea por la convivencia entre animales infectados a través de las secreciones salivares, lacrimales o nasales, y animales sanos², como a través de vectores o entornos contaminados^{4,5}. También se ha descrito la transmisión vertical^{4,5} a partir de madres infectadas durante la gestación lo que puede desembocar en el aborto o malformaciones en el encéfalo^{5,16} hipoplasia cerebelar o miocarditis en gatitos infectados en los últimos días de gestación o inmediatamente después del nacimiento^{5,6,7}.

El virus tiene capacidad para ser estable durante meses^{2,6,10} o incluso años en el ambiente si dispone de buenas condiciones, además de que muestra una alta estabilidad frente a desinfectantes convencionales^{5,10} como el alcohol o derivados del amonio cuaternario, si bien los desinfectantes con una base de aldehído, el ácido peracético, o el hidróxido de sodio son altamente eficaces^{1,5}.

Dado que basta un gramo de heces^{4,5} de un animal excretor para infectar a un millón de gatos, en las colectividades en las que se diagnostica un solo gato de panleucopenia, es necesario limpiar^{5,6,10} y desinfectar concienzudamente todos los objetos, superficies y habitáculos con los que hayan podido estar en contacto. El virus es altamente resistente¹⁰ a factores físicos y químicos ya que se trata de un virus sin envuelta llegando a soportar temperaturas extremas de hasta 56 °C durante 30 minutos^{2,10}.

Los desinfectantes¹⁰ convencionales como los fenoles, alcohol, clorhexidina o amonio cuaternario, no lo inactivan. Para conseguir una correcta desinfección^{1,2,3,5,10} es necesario emplear hipoclorito sódico en una dilución 1/30 durante 10 minutos sobre el entorno del gato previa limpieza de todos los restos de materia orgánica.

Recientemente se han realizado estudios en los que se ha comparado el efecto del empleo^{10,12,20} del dióxido de cloro y peroximonosulfato potásico presentes en desinfectantes de uso veterinario, y menos corrosivos que la lejía que se utiliza hasta ahora, con buenos resultados.

2.5.3.- PANLEUCOPENIA FELINA. **PATOGENIA**

2.5.3.- PATOGENIA

La patogenia^{5,6,7,8} de la panleucopenia felina viene determinada por dos factores fundamentales:

- La necesidad de que las células se encuentren en la fase S del ciclo de división celular.
- La necesidad de que las células contengan un receptor para la transferrina.

El VPF penetra en el organismo (Figura 2.5.3.1) por vía oral^{5,6} y se replica en el tejido linfoide de la orofaringe^{7,8,9} donde tras un periodo de incubación de 5 a 7 días y a veces hasta 14 días², tiene lugar una viremia⁵ con la consiguiente diseminación al resto de los tejidos, con especial importancia a aquellos que tienen un alto índice mitótico^{1,2} como ocurre con el tejido linfoide, el epitelio intestinal, los tejidos del feto, etc... los gatos infectados pueden resultar contagiosos para otros gatos entre 2 y 3 días antes^{1,2,3,4} de presentar signos clínicos y la secreción del virus, que se realiza a través de todos los fluidos corporales^{3,4,5}, especialmente las heces, puede continuar durante 2 a 6 semanas después de haber superado la enfermedad.

La multiplicación del virus provoca una inmunosupresión funcional^{3,4} debido a la destrucción masiva del tejido linfoide^{5,6} de modo que la médula ósea y muy especialmente el timo sufren una marcada atrofia durante los primeros días pos infección registrándose una marcada leucopenia y linfopenia evidenciada a nivel analítico y que caracteriza a la enfermedad²⁰.

Células Afectadas	Consecuencias	Manifestaciones clínicas
Criptas intestinales	Colapso de las vellosidades intestinales	Diarrea
Timo, nódulos linfoides	Depleción de las células germinales, atrofia del timo y apoptosis de los linfocitos	Linfopenia
Médula ósea	Depresión celular	Neutropenia, trombocitopenia y anemia
Células fetales	Muerte fetal	Abortos
Cerebelo en desarrollo	Hipoplasia cerebelar	Ataxia cerebelar

Tabla 2.5.3.1: Lugares de afectación y manifestaciones del VPF. Tomado de “Actualización clínica de los procesos gastrointestinales e inmunomediados del gato”, Lab Merial 2010.

2.5.4.- PANLEUCOPENIA FELINA. **SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES**

2.5.4.- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

La gravedad^{17,20} de la infección depende en gran medida de la edad del gato ya que en animales adultos predomina una afectación del tejido linfoide, médula ósea y criptas de Lieberkühn mientras que los gatitos más jóvenes muestran principalmente afectación del tejido nervioso del cerebelo, la retina y los nervios ópticos de carácter irreversible^{5,6, 11,20}.

También hay estudios que demuestran que hasta un 75 % de las infecciones son subclínicas^{5,11,15} como lo demuestra la presencia de anticuerpos en animales no vacunados y sin enfermedad previa^{1,11}.

Se ha observado la existencia de picos estacionales a finales de verano^{5,6,20}, posiblemente relacionados con el fin de la protección de las crías de gatitos con los anticuerpos maternos en crías nacidas en la primavera. La mayoría de los gatos afectados son gatos no vacunados^{1,2,3} o no correctamente vacunados, menores de 1 año de edad¹, sin predisposición por raza o sexo, aunque también puede observarse en gatos adultos^{2,3}.

Con frecuencia la mortalidad de los gatos afectados sin tratamiento es prácticamente del 100 %^{4,5,20}, fundamentalmente en gatitos en los que se produce afectación del tejido nervioso de manera irreversible mientras que en los gatos sometidos a cuidados intensivos oscila entre el 50 y el 80 %¹⁴.

La enfermedad clínica puede variar desde un proceso subclínico^{1,2,3} hasta un síndrome sobreagudo con la muerte del animal^{17,20}. La aparición de los signos clínicos dependerá de la edad, el estado inmunológico y de otras afecciones concurrentes²⁰.

La replicación del virus en el tejido linfoide provoca una inmunosupresión funcional²⁰ debido a la destrucción masiva de las células linfoides por mecanismos de apoptosis celular inducida por la proteína no estructural NS1, provocando una marcada atrofia de la médula ósea y fundamentalmente del timo con una linfopenia y leucopenia asociada (27.7 %)^{1,2,3}.

Además hay otros dos factores que favorecen la leucopenia como son los efectos indirectos^{1,2,3,4,5} de la propia infección, en concreto por la migración de las células linfoides a los tejidos dañados y la multiplicación del VPF en las células madre pluripotenciales de la médula ósea lo que las destruye e imposibilita la regeneración de las diferentes estirpes celulares^{3,4,6}.

Uno de los órganos diana es el tejido linfoide intestinal de las placas de Peyer^{5,20} desde donde la infección progresa hacia las criptas intestinales lo que provoca su destrucción masiva y necrosis, imposibilitando la absorción de nutrientes y agua por parte de las vellosidades intestinales³. Esta destrucción de la barrera intestinal puede provocar la colonización bacteriana^{3,4,5,6}, y facilita su penetración a través del intestino favoreciendo la existencia de una septicemia secundaria por lo que los signos clínicos más comunes^{3,4,5,6,20} son fiebre, deshidratación que puede conducir al shock cardiogénico, depresión, anorexia, diarrea y/o vómitos en ocasiones sanguinolentos. La coagulación intravascular diseminada es una complicación frecuente del proceso sistémico^{4,5,6,7,20}.

En un estudio reciente⁵ la diarrea hemorrágica solo estaba presente en el 14% de los gatos, mientras que el 69.3% padecía diarrea, el 62.7% presentó vómitos y el 10.2 % no presentó ni diarrea ni vómitos. Además hasta un 34.2% de los gatos no mostró leucopenia y algunos pacientes no mostraron ni signos gastrointestinales ni leucopenia.

La segunda alteración hematológica en pacientes con VPF es la trombocitopenia²⁰ atribuida a la destrucción megacariocítica o a un aumento del consumo por coagulación intravascular diseminada^{5,20} (CID), estando relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad, asociado a un estado más avanzado de la enfermedad.

La anemia^{1,2,5,11,17} no es una constante en el proceso infeccioso por VPF a menos que el sangrado intestinal provoque el agotamiento de las reservas medulares de reticulocitos, debido a la larga vida media de los eritrocitos aunque hay que tener presente que en cuadros de deshidratación moderada^{11,17} puede apreciarse un falso nivel aceptable de glóbulos rojos y de valor hematocrito debido a la hemoconcentración⁴.

Las alteraciones bioquímicas^{3,4,5} si están presentes son muy inespecíficas: aumento de la urea, encimas hepáticas y bilirrubina, disminución de albúmina, calcio y glucosa. Un valor de albúmina por debajo de 30 g/l se asocia a un peor^{3,20} pronóstico debido a que indicaría una disminución de la presión osmótica del plasma que reduce la perfusión a nivel capilar lo que termina desembocando en un CID. Unos niveles de potasio inferiores a 4 mmol/l también se asocian a un mal pronóstico^{3,20} debido a la anorexia, los vómitos y un aumento de las pérdidas de potasio gastrointestinales, por la fluidoterapia o por un posible síndrome de retroalimentación, lo que favorece la gravedad de la enteritis^{5,20}.

La transmisión intrauterina o la infección perinatal^{16,7,8,20} en crías menores de 6 semanas de edad puede cursar con desórdenes a nivel del SNC . La infección fetal puede provocar tolerancia^{15,16} al virus de forma que las crías de gato continúen eliminando partículas virales durante largos periodos de tiempo tras el nacimiento. Si la infección materna se produce entre los días 35 a 45 de la gestación¹⁶, las crías verán disminuida sustancialmente su inmunidad mediada por linfocitos T y puede tener lugar el aborto y resorción del feto^{16,17,20}, su momificación o la infertilidad posterior de la madre.

El sistema nervioso²⁰ central puede verse afectado debido a infecciones prenatales y neonatales prematuras que afectan normalmente al cerebelo, la retina y los nervios ópticos¹⁶.

Las lesiones cerebelares¹⁶ más comunes son la hipoplasia con afectación de las células basales y la destrucción de las células granulares y células de Purkinje^{5,20} que ocasionan una hipoplasia cerebelar (Fig 2) o “ataxia felina”^{4, 5}. Las crías de gato afectadas son normales hasta que comienzan a caminar mostrando signos de no progresión^{1,3,5} como ataxia y temblores de intención que desaparecen cuando el gato está dormido o relajado, mostrando un estado mental normal. Estas lesiones ni mejoran ni se resuelven^{5,6,20} sin embargo el gato es perfectamente capaz de manejarse en su entorno haciendo vida normal y llegando a mostrar con el tiempo una aparente mejoría clínica aunque no hay tratamiento para este proceso¹¹

Figura 2.5.4.1: hipoplasia cerebelar. Imagen tomada de

[internethhttp://panleucopeniafelina.wikispaces.com](http://panleucopeniafelina.wikispaces.com)

La miocarditis⁶ como consecuencia de la infección por VPF es más frecuente en perros pero también se ha observado en algunos pacientes felinos lo que pondría de manifiesto que el miocardio puede ser el asiento de la replicación secundaria del virus ⁶

2.5.5.- PANLEUCOPENIA FELINA. **DIAGNÓSTICO**

2.5.5.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico ^{9,13,21,22} de la panleucopenia, en un primer lugar, es de tipo clínico, y la sospecha la presentan animales no vacunados con signos gastrointestinales o simplemente decaimiento y anorexia²⁰.

Es necesario realizar pruebas complementarias^{1,5,9} como una hematología completa en la que se observa, en casos graves, una leucopenia con un recuento de leucocitos entre 50 y 3.000 por microlitro de sangre¹¹ aunque es fundamental realizar varias analíticas si la primera no ofrece un resultado concluyente^{7,8,9} ya que en las primeras fases de la enfermedad se pueden obtener valores hematológicos normales. Además se puede encontrar anemia¹³ y trombocitopenia, tanto más grave cuanto más sea el cuadro clínico o más tiempo lleve instaurado. A nivel bioquímico, se puede observar aumento de las transaminasas hepáticas, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia¹¹.

Además, también puede llevarse a cabo el diagnóstico lesional en cadáveres, mediante la valoración de las lesiones características, macro y microscópicas, e incluso llevar a cabo la detección de antígenos víricos mediante técnicas inmunohistoquímicas^{11,21}.

Las principales herramientas diagnósticas^{21,22} disponibles para el diagnóstico de etiológico de esta infección son aquellas encaminadas a demostrar la presencia del virus, como su detección mediante técnicas de PCR, el aislamiento a partir de la sangre o de las heces en cultivo celular. Sin embargo, las pruebas más empleadas en la actividad clínica (Fig. xxx) son las que detectan el antígeno vírico mediante técnicas de inmunoabsorción enzimática (ELISA)^{9,12}, pruebas de aglutinación o inmunocromatografía. Estas pruebas tienen una alta sensibilidad y especificidad⁷ y debido a que el antígeno detectado es idéntico entre el VPF y los parvovirus caninos^{7,8}, el test que se emplea en la práctica para el VPF es el mismo que para el parvovirus canino. Sin embargo, la sensibilidad ¹² analítica de todo este tipo de pruebas puede verse comprometida por la presencia de anticuerpos en las heces que tienen capacidad para aglutinar los epítomos virales y por lo tanto hacer que sean inaccesibles a los anticuerpos monoclonales de la prueba ⁹. Un test positivo es en estos casos confirmatorio^{6, 11} de la enfermedad salvo que el animal haya sido vacunado en las dos semanas previas a la realización del test debido a que puede existir eliminación del virus vacunal a través de

las heces durante las 6 semanas^{5,12,13} posteriores a la vacunación ¹¹. Estos test pueden también ofrecer resultados falsos negativos ²⁰ ya que el virus se elimina por heces tan solo en las primeras fases de la enfermedad y además su eliminación es intermitente por lo que una única toma de muestra para la realización del test puede no ser suficientemente representativa^{11,12}. En la lectura de los test hay que tener además en cuenta que la intensidad del color de la banda^{17,20} positiva se correlaciona con la cantidad de partículas virales excretadas en las heces.

Los laboratorios especializados pueden ofrecer la detección del VPF mediante la utilización de electromicroscopía de muestras fecales o mediante la PCR en sangre o heces^{11,15,17}. Se recomienda usar la sangre como muestra biológica en gatos en los que no hay diarrea o cuando no se tiene acceso a muestras fecales²⁰.

Los métodos de detección indirecta^{10,21} del virus incluyen la medición de los anticuerpos frente a VPF que pueden detectarse mediante ELISA o mediante inmunofluorescencia indirecta. No obstante aunque el uso de esta prueba carece de valor diagnóstico ¹² para la detección de la panleucopenia felina, puede desempeñar un papel importante en la gestión de la vacunación de gatos^{19,20} a nivel individual mediante la valoración de una protección frente a la infección. La PCR debe realizarse en las fases iniciales cuando la viremia está más activa^{20,22}.

2.5.6.- PANLEUCOPENIA FELINA. **TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO**

2.5.6.- TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento médico¹⁰ se basa en cuidados intensivos sintomáticos y de soporte hasta que el paciente muestre una respuesta inmunitaria suficientemente competente como para superar la infección, ya que se ha demostrado que los antivirales disponibles en el mercado hasta la fecha son poco eficaces.

La fluidoterapia^{13,23} para corregir el desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base suplementada con potasio es fundamental para contrarrestar las pérdidas digestivas. Se debe calcular el porcentaje^{1,2,3,4} de deshidratación del paciente, teniendo en cuenta las pérdidas añadidas, ya que muchos de ellos presentarán vómitos y diarrea. El plan de fluidoterapia debe ajustarse cada 6 horas, en función de la evolución^{4,5}.

Si existe hipoalbuminemia^{13,14,15} es fundamental restablecer los valores normales de esta proteína cuanto antes, para evitar la aparición de edemas y/o ascitis.

También se puede optar por realizar una transfusión^{16,19} de plasma o sangre completa, aunque en ocasiones no resulta accesible si no se dispone de un servicio de distribución de estos productos. Si hay acceso a ellos, o hay un donante, debe siempre realizarse un test de grupo sanguíneo¹⁹, tanto al paciente como a la muestra de sangre o plasma que se pretende transfundir, para comprobar si son compatibles.

La antibioterapia^{13,11,15,17} de amplio espectro permite evitar la septicemia con combinaciones como las formadas por los betalactámicos o cefalosporinas de tercera generación con amino glucósidos o fluoroquinolonas (aunque estos últimos con precaución y solo en gatos rehidratados convenientemente para evitar la degeneración retiniana, especialmente si se emplean a altas dosis o por vía intravenosa)⁵.

Es fundamental la administración temprana de nutrición parenteral¹⁴ para evitar que se desarrolle una lipidosis hepática y reestablecer el buen funcionamiento de la mucosa gastrointestinal así como la recuperación general del paciente mediante el uso de una dieta altamente digestible. Esto contrarresta dos de los principales factores²⁰ que aumentan la morbilidad de estos procesos y que son la hipoalbuminemia y la hipoglucemia y un aumento del catabolismo del paciente.

La forma más sencilla de poder alimentar a un gatito es colocándole una sonda nasal^{5,20} mediante tomas muy frecuentes, pero de poca cantidad.

Los productos comerciales que contienen anticuerpos^{11,15,17} como los sueros hiperinmunes pueden emplearse para prevenir la infección por el virus de la panleucopenia en animales susceptibles^{5,20} como por ejemplo gatitos no vacunados en un entorno con panleucopenia, animal adultos no vacunados y tras una exposición al virus¹¹ con resultados alentadores en un estudio de campo llevado a cabo en perros¹⁶. Si bien en los gatos se espera que tenga un efecto similar con una disminución de la morbilidad del proceso, no existen estudios fiables en gatos (1 ml/kg / IV o SC de plasma o suero de un gato vacunado) aunque se cree que podría conferir una inmunidad pasiva durante un periodo de 3 a 4 semanas^{3,4,5,20} por lo que no se recomendaría vacunar a estos animales en un periodo de 4¹¹ semanas.

Los donantes han de cumplir una serie de requisitos^{11,19,21}:

- Ha de estar libre de leucemia e inmunodeficiencia felina.
- Ha de tener compatibilidad de grupo sanguíneo y si no podemos realizar pruebas de compatibilidad solo deben de usarse como donantes animales con un grupo A.
- Ha de encontrarse perfectamente vacunado.

Respecto al uso del interferón omega felino¹⁰, se ha demostrado que es efectivo en las infecciones por parvovirus canino, inhibiendo la replicación del virus en estudios in vitro^{11,17}, sin embargo no se ha publicado hasta la fecha ningún estudio que avale su utilización en gatos con VPF^{11,12}.

El pronóstico de la panleucopenia felina es malo ya que la mortalidad es del 25 al 90 % en casos agudos y del 100 % en casos hiperagudos^{2,3,4,5,20}. En un estudio reciente se demostró que el recuento plaquetario^{6,7,8} y leucocitario en el momento del diagnóstico eran un buen factor pronóstico, además de la albumina y el potasio mientras que la edad y los signos clínicos así como las condiciones del hogar no permiten predecir la evolución del proceso clínico.

2.5.7.- PANLEUCOPENIA FELINA. **PREVENCIÓN Y CONTROL**

2.5.7.- PREVENCIÓN Y CONTROL

La gestión de la parvovirus felina es difícil en hogares con varios gatos ya que es un virus muy estable^{1,2,3} que puede sobrevivir durante largos periodos de tiempo, de más de un año, en el ambiente^{1,2}. Por este motivo las jaulas de hospitalización, areneros, comederos y bebederos, la ropa de trabajo del personal veterinario son elementos fundamentales en la propagación del virus a otros animales susceptibles^{1,5}.

El virus es resistente a muchos desinfectantes¹⁰ habituales como el alcohol, pero puede desactivarse empleando ácido peracético, formaldehído, hipoclorito de sodio o hidróxido de sodio en dilución 1:30²⁵, mientras que para el resto de superficies puede usarse gas formaldehído²⁷.

Debido a que el VPF es tan estable en el ambiente, la vacunación^{18,24} se considera como un protocolo básico que debe ser administrado a todos los gatos incluso los que tienen vida interior ya que pueden verse expuestos al virus a través de fómites o vectores, y el protocolo de vacunación completo proporciona una correcta inmunidad contra la infección y la enfermedad, igual que los gatos que consiguen recuperarse de la enfermedad^{25,30}.

La primovacuna^{18,24} consiste en la administración de 2 dosis con un intervalo de 3 o 4 semanas^{24,25} comenzando a las 8 semanas, para terminar con una última dosis de vacuna a las 16 semanas²⁵ y posteriormente de modo anual se administrará un solo recuerdo de la misma^{23,24,25}. La vacunación puede iniciarse antes de las 8 semanas^{1,5,27,28} solo en caso de que se sospeche que los anticuerpos maternos sean escasos o en situaciones en las que haya varios gatos con infección por el virus. Los estudios muestran grandes variaciones^{26,27} con respecto al nivel y duración de los anticuerpos maternos de unos gatos a otros de modo que se ha visto que hay gatitos en los que los anticuerpos maternos duran tan solo 5 o 6 semanas^{5,24,25} quedando desprotegidos hasta comenzar la pauta vacunal a las 8 semanas y hay gatitos en los que podrían durar hasta más allá de las 12 semanas por lo que se recomienda poner una tercera dosis según lo descrito anteriormente a las 16 semanas de vida. Después de esto se recomienda vacunar²¹ a los 12 meses y a partir de entonces a intervalos más largos, siempre y cuando se pueda valorar el estado inmunológico del gato que permita saber si se encuentra protegido suficientemente²⁴.

El VPF ha resurgido como causa de mortalidad^{1,2} en gatos en los últimos años en refugios, albergues y criaderos y su control en este tipo de poblaciones es difícil^{1,3,5} debido a la aleatoriedad de los protocolos vacunales, desconocidos en muchas ocasiones. Deben emplearse vacunas vivas atenuadas por su rápida acción^{18,24}. En estos casos se recomienda comenzar con la pauta de vacunación a las 6 semanas e incluso antes en el caso de que haya un brote de la enfermedad, aproximadamente a las 4 semanas²⁶ repitiéndose cada 4 semanas hasta que cumplan las 16 semanas de edad^{25,26}.

La inmunización pasiva mediante el uso de inmunoglobulinas^{27,28} ha sido demostrada en diferentes estudios clínicos in vitro e in vivo y es una buena herramienta de prevención especialmente en colectividades de alto riesgo proporcionando una protección inmediata, además de ser muy útil en gatos con otras patologías concomitantes en los que una inmunización convencional podría resultar peligrosa para un gato enfermo^{4,5,20}. Los productos comerciales disponibles en algunos países europeos consisten en altas concentraciones de inmunoglobulinas contra el VPF, el Herpesvirus y el calicivirus felino²⁰. No se recomienda la vacunación antes de 3 semanas tras la inmunización pasiva debido a la interferencia con los antígenos vacunales²⁰. En los países en que no hay acceso a estas inmunoglobulinas puede ser suficiente con utilizar suero^{5,6,7} hiperinmune de gatos vacunados²².

En el caso de gatos inmunocomprometidos^{1,5} la vacunación es motivo de debate ya que ésta no van a inducir un buen nivel de inmunidad, por lo que se recomienda repetir la vacunación completa de nuevo en el plazo de 4 semanas^{20,26}.

La panleucopenia supone también un problema en los criaderos^{20,26}. Los programas de vacunación recomendados para gatos particulares son válidos para los centros de reproducción y ya que de modo general no es recomendable la vacunación en hembras gestantes. Siempre es preferible la vacunación antes del programa de cría^{5,20} para maximizar el traspaso de anticuerpos de las madres a las crías³¹. En caso de ser imprescindible la vacunación de una hembra gestante se recomienda la vacunación con vacunas inactivadas³².

Se desconoce si la lactancia interfiere de algún modo en la respuesta inmune frente a las vacunas, no obstante, la administración de la vacuna podría suponer un estrés en la madre desembocando en el deterioro de su estado general y la producción de leche por lo que también debería evitarse la vacunación en estos animales²¹.

En los gatos con enfermedad crónica estable^{5,6} como puede suponer la insuficiencia renal crónica, osteoartritis, hipertiroidismo, o diabetes mellitus etc..., es necesaria la vacunación con la misma frecuencia que para los gatos sanos ya que, aunque los laboratorios testan las vacunas en animales sanos, en estos casos se trata de enfermedades estables. Sin embargo en gatos con enfermedades agudas con fiebre, debilidad etc, debería evitarse la vacunación a menos que sea estrictamente necesario y utilizar en su caso inmunización pasiva^{22,28}.

En el caso de animales positivos^{24,25} a leucemia felina se debería mantener el protocolo vacunal normal frente al VPF ya que aunque no hay estudios que aseguren que los gatos positivos a leucemia son más susceptibles a contraer enfermedades inducidas por las propias vacunas a causa de la virulencia residual de las vacunas vivas modificadas, se prefieren las vacunas inactivadas^{20,26,27} en la medida de lo posible. Es posible que estos pacientes no desarrollen una correcta respuesta inmunitaria frente a las vacunas, lo que ha sido demostrado en el caso de la rabia⁷ por lo que en estos gatos en los que la protección vacunal inducida no es la adecuada, podría ser necesaria más frecuentemente, por ejemplo cada 6 meses²⁷.

En el caso de los animales infectados por el virus de la inmunodeficiencia²⁶ las pruebas experimentales demuestran que estos animales son capaces de generar una respuesta inmunitaria efectiva a los antígenos administrados, si bien en un estudio, estos gatos pudieron contraer panleucopenia inducida por la vacunación cuando se les administraron vacunas vivas atenuadas por lo que deberían evitarse en este tipo de pacientes. Además de esto, en los animales infectados por el virus de la inmunodeficiencia, la vacunación podría suponer un factor desencadenante para provocar la evolución de la propia inmunodeficiencia^{20,28}.

2.5.8.- PANLEUCOPENIA FELINA.
BIBLIOGRAFÍA

2.5.9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Hartmann, K. Canine and feline parvovirus infection. Current treatment options, Proceedings north American Veterinary Conference 2007.
2. Pollock, RVH., Postorino, N.C., Feline panleukopenia and other enteric viral diseases. _The cat diseases and clinical management. 2 ed.1994.
3. Hall, G. CPV-2b studies in cats. North American Veterinary Conference, proceedings 1999.
4. Truyen, U., Feline panleukopenia, something old, something new. SEVC 2007.
5. Truyen U., Parrish C.R., Canine and feline host ranges of canine parvovirus and feline panleukopenia virus. Distinct host cell tropisms of each virus in vitro and in vivo. J virol Sep;66(9):5399-408. 1992.
6. Green C.E. Addie, D.D. Feline parvovirus infection, infectious diseases of dog and cat, 3 ed.2007
7. Gaschen, F, Small intestinal diarrhea, causes and treatment. WSABA 2006.
8. Pedersen, N.C., Sato, R., Foley, J.e., Poland A.M., Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. Journal of feline Medicine and surgery, Apr;6(2):83-8.2004.
9. Neururer, F.F. Comparison of different in house test systems to detect parvovirus in faeces in cats. Journal of Feline Medicine and surgery Jul;10(3):247-51 2008.
10. Eleraky, N.Z., Leon, N.D., Potgieter, Kennedy, M.A., Virucidal efficacy of four new disinfectants. Journal of american Veterinary Association May-Jun;38(3):231-4.2002.

11. Palmero M., Carballés, V., Enfermedades infecciosas felinas. Ed. Servet 2010 152-153.
12. Cohn, L.A., Immunologic methods of disease diagnosis. NAVC proceeding 2005.
13. Diagnóstico tratamiento y prevención de la panleucopenia felina. Dessal, F., Argos portal Veterinaria, abril 2014.
14. Paltrinieri, S., Crippa, A., Comerio T et al. Evaluation of inflammation and immunity in cats with spontaneous parvovirus infection: consequences of recombinant feline interferón- omega administration. Vet Immunopathology Jul 15;118(1-2):68-74 2006.
15. Kruse BD, Unterer S, Horlacher K, Sauter-Louis C, Hartmann K. Feline panleukopenia - different course of disease in cats younger than versus older than 6 months of age? Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere. ;39(4):237-42.2011.
16. Poncelet L, Héraud C, Springinsfeld M, et al. Identification of feline panleukopenia virus proteins expressed in Purkinje cell nuclei of cats with cerebellar hypoplasia. Vet J. Jun;196(3):381-7.2012.
17. Truyen U, Parrish CR. Feline panleukopenia virus: Its interesting evolution and current problems in immunoprophylaxis against a serious pathogen. Vet Microbiol. Jul 26;165(1-2):29-32 2013
18. Scherk M. Vaccination and the immune status of the cat. Proceedings of the 33rd WSAVC, Dublín, 2008.
19. Knottenbelt CM. The feline AB blood group system and its importance in transfusion medicine. Journal of Feline Medicine and Surgery. Jun;4(2):69-76.2002

20. Truyen U, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Horzinek MC. ABCD guidelines on Feline panleukopenia virus, Jul;11(7):538-46. 2009.
21. Lloret, A., Molecular techniques for diagnosis, SEVC proceeding 2008.
22. Lappin, M., Diagnosis and treatment of diarrhea in cats, SEVC proceeding 2008.
23. Lloret. A., Hartmann, K, Feline panleukopenia therapeutics and lower urinary tract disease. Infectious diseases update of the ABCD 2008.
24. Chalmers. W.S.K., Truyen U., Greenwoodand, N.M, Baxendale., W., Efficacy of feline panleukopenia vaccine to prevent infection with an isolate of CPV 2b obtained form a cat. Veterinary Microbiology Sep 1;69(1-2):41-5.1999.
25. Schultz, R.D., Feline vaccination programs in the shelter environment. North America veterinary conference 2006.
26. Scherk, M., Vaccination and the immune status of the cat. WSAVA congress 2008.
27. Lappin, M.R., The latest feline vaccination protocols, NAVC proceeding 2005.
28. Levy, J., Crawford, C., Hartmann, K., Feline retrovirus management guidelines Journal of feline medicine surgery 2008.

2.6.- CORONAVIRUS **FELINO/PERITONITIS INFECCIOSA** **FELINA (PIF)**

2.6.1.- CORONAVIRUS FELINO /
PERITONITIS INFECCIOSA FELINA (PIF).
EL VIRUS

2.6.1.- EL VIRUS

El coronavirus felino (FCoV) es un virus ubicuo^{1,3,4,5} que provoca una infección normalmente subclínica o responsable de una diarrea leve^{1,2}. En un pequeño porcentaje de gatos la infección por el coronavirus felino y su respuesta inmunitaria se traduce en una vasculitis piogranulomatosa sistémica^{1,2,3,21} y letal llamada peritonitis infecciosa felina o PIF. Este coronavirus es un coronavirus de tipo alfa de sentido positivo y cadena sencilla con envoltura esférica y de gran tamaño que pertenece a la familia coronaviridae orden nidovirales^{1,2,4,7}.

A pesar de la naturaleza ubicua de los coronavirus y de la gran cantidad de gatos infectados, pocos de estos gatos contraen peritonitis infecciosa felina^{9,14,16}. Las explicaciones propuestas hasta la fecha para esta discrepancia han sido controvertidas y giran en torno a dos hipótesis fundamentales¹⁶:

- Existen coronavirus virulentos y no virulentos en el ambiente^{1,3}.
- Los coronavirus virulentos surgen como consecuencia de la mutación en cada uno de los gatos afectados por el PIF^{1,3}.

Los virus ARN tienen una gran capacidad para sufrir cambios genéticos^{7,8,11,12,18} por lo que se espera que en una situación en la que hay una gran replicación vírica pueden existir muchas variantes del virus. Estas variaciones de hecho se encuentran no sólo en determinados órganos del cuerpo¹² sino también en diferentes células de la propia lesión asociada, el piogranuloma, y se desconoce si esta variación del virus sería un efecto de la propia enfermedad^{11,12,18}.

Existen teorías que afirman que es preciso que tenga lugar una mutación^{12,18} en la eliminación e inserción en el genoma original del coronavirus infectante antes de que pueda surgir la propia enfermedad¹⁸. Sin embargo otros estudios^{1,2} han descubierto que pueden darse ambas posibilidades, es decir que haya posibles supresiones^{1,2,4,7} y o

mutaciones o la existencia de genomas idénticos^{4,7} en gatos tanto sanos como con PIF o incluso también la existencia de virus sistémicos y entéricos lo que ha cuestionado la teoría de la mutación interna¹⁸.

A nivel laboratorial¹¹ existen cepas con diversos niveles de virulencia, desde leve hasta extrema, que causan PIF^{1,2,6,7} a prácticamente todos los gatos infectados con ella, por ejemplo la cepa conocida como FIPV79-1146.

Se ha determinado que existen dos tipos de coronavirus¹⁰:

- ✓ El tipo I, que se considera una cepa felina única
- ✓ El tipo II que surgiría de la recombinación entre el tipo I y el coronavirus canino

La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha se han centrado en el coronavirus de tipo II^{7,8} ya que puede propagarse fácilmente in vitro, no obstante el tipo I es el que ha mostrado una mayor prevalencia a nivel mundial¹⁶ si bien ambos tipos pueden causar PIF^{7,8,16}.

**2.6.2.- CORONAVIRUS FELINO/
PERITONITIS INFECCIOSA FELINA (PIF).
EPIDEMIOLOGÍA**

2.6.2.- EPIDEMIOLOGÍA

La infección por coronavirus es muy frecuente en gatos y presenta una distribución mundial^{21,23} llegando a encontrarse entre un 80 y 90 % de gatos positivos^{1,2} cuando viven en colectividades y hasta un 50 % en gatos que viven solos¹⁸. La transmisión del coronavirus se produce a través de las heces⁴⁷ mediante el contacto con comederos, bebederos, areneros y a través de la ropa, zapatos, etc, que actúan como fómites^{6,9,22}.

Existe toda una serie de factores desencadenantes para que los gatos desarrollen PIF:

Tipo de vida del gato

La crianza de gatos a lo largo de los últimos años ha propiciado que haya muchos más gatos que viven en domicilios^{37,48,61} y una cantidad cada vez mayor de gatos expuesto a altas dosis de patógenos fecales.

También ha aumentado exponencialmente el número de gatos que viven en albergues^{19,20} y protectoras con un estilo de vida que se traduce en una mayor exposición a dosis cada vez mayores de FCoV, a un incremento del estrés^{1,8} para estos gatos que de manera natural tienen una tendencia de vida no gregaria, y al padecimiento de infecciones simultáneas y concomitantes^{47,52} que en la mayor parte de las ocasiones provocan una inmunosupresión para el animal.

Tipo de dieta

Cada vez más se impide a los gatos que cacen^{15,16,19} y en su lugar son alimentados con piensos compuestos que incluyen proteínas poco naturales y con una base fundamental a base de cereales¹ lo que puede producir un desequilibrio en la ratio de ácidos grasos omega 3 y 6 en la dieta que puede conducir a un estado pro inflamatorio crónico⁴⁹. Esto unido a que los piensos compuestos tienen posiblemente un déficit de arginina^{1,9,22} que contribuye a disminuir la capacidad de multiplicación de los linfocitos T y de producir interferón gamma, lo que favorece el desequilibrio del sistema inmunitario del gato²².

La crianza selectiva

La cría de gatos con pedigree^{2,19} es cada vez mayor ocasionando una pérdida en la protección inmunológica asociada a la diversidad genética y al vigor de los híbridos^{16,48}.

Además, diversos estudios han demostrado que hay una mayor tendencia ^{16,42,49} a sufrir PIF en los gatos Abisinios, Bengalíes, Birmanos Malayos, Ragdolls y Rex mientras que los Persas, Burmeses, Exóticos de pelo corto, Gato de Manx, Azul ruso y Siamés, presentaban una especial resistencia a su padecimiento ^{1,5,16,22}.

La edad

Aunque los gatos pueden infectarse con FCoV y contraer PIF a cualquier edad, los grupos que sufren un mayor riesgo y presentan una mayor prevalencia son los gatitos menores de dos años ^{42, 47} y los gatos adultos con un pico de riesgo relativo hacia aproximadamente los 10 años de vida ¹⁸. El hecho de que las crías de gato estén expuestas a un mayor riesgo ^{37,61} de contraer PIF puede ser debido a la mayor carga viral que generalmente se encuentra en las crías de gatos en comparación con los gatos adultos, además de la inmadurez de su sistema inmunitario ⁴⁷ o también debido a los muchos eventos estresantes que generalmente sufren las crías como puede ser la vacunación, el cambio de casa o incluso la castración ^{1,37,61}.

Una vez que los gatos son infectados con el coronavirus, comienzan a eliminar partículas virales a través de las heces en el plazo de una semana ^{1,6,9} para continuar haciéndolo durante semanas, meses o incluso años ^{18,22} de manera continuada o intermitente al convertirse en portadores crónicos ¹⁸.

El coronavirus tiene capacidad para sobrevivir en el ambiente entre 1 y 2 meses en un ambiente seco ^{18,42} por lo que supone un alto riesgo para otros gatos susceptibles de ser infectados

**2.6.3.- CORONAVIRUS FELINO/
PERITONITIS INFECCIOSA FELINA (PIF).**
PATOGENIA

2.6.3.- PATOGENIA

El FCoV penetra^{1,3,9,14} en el cuerpo a través de la boca mediante una ruta fecal oral^{9,14}, de manera indirecta a través de vectores y fómites. Es un virus altamente infeccioso^{15,16} de manera que en un hogar con varios gatos^{15,19,20} el 90% de los gatos terminará seroconvirtiéndose y siendo positivo, ya que el virus puede vivir durante siete semanas en un ambiente seco. Por ello, es fundamental aplicar medidas higiénico-ambientales con el uso de detergentes apropiados como por ejemplo la lejía^{1,18,20}.

La infección se inicia^{1,4} a nivel de las células situadas en el ápice de las vellosidades del intestino delgado provocando su ulceración y fusión, asociándose a la aparición de diarreas, vómitos y la imposibilidad de ganar peso de manera normal en las crías de gato^{1,3,17}. Tras la infección intestinal, el virus infecta a los monocitos⁶ y su interacción con estas células condicionará la aparición de PIF, que dependerá en gran parte de la capacidad de reproducción del virus dentro de estos monocitos^{1,5,9} y de la capacidad de estas células de evitar que el virus se reproduzca¹. Todos los signos clínicos asociados al FCoV son consecuencia de la infección de los monocitos, su extravasación así como el desarrollo de piogranulomas^{1,21,23} y la consiguiente vasculitis aunque en un primer momento la evolución del PIF se atribuyó a las propiedades del virus en lugar de a las del gato que lo padecía^{22,23}.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas^{25,26,27}, se ha demostrado que los monocitos infectados por FCoV se extravasan tras adherirse a las paredes de los vasos sanguíneos y es entonces cuando estos macrófagos liberan factor de necrosis tumoral de tipo alfa^{21,22} (TNF-alfa) e interleuquina 6. El TNF-alfa es uno de los principales contribuyentes a la inflamación y probablemente el causante de la linfopenia asociada a casos de PIF^{27,28}.

La inmunidad generada frente al FCoV es leve y además es muy variable por lo que pueden tener lugar reinfecciones constantes^{14,15,19}. Los anticuerpos aparecen a los 18 o 21 días tras la infección^{1,4,5,22}. En un estudio reciente¹⁸ se comprobó que la proporción de anticuerpos y linfocitos B fue mayor en gatos con PIF que en gatos no infectados^{18,22} debido a la liberación de diferentes citoquinas (IL-6) por parte de los macrófagos, que promueven la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas con la consiguiente producción de anticuerpos^{1,4,22}.

Sin embargo, no tendrían una función protectora ya que ha observado que los gatos que desarrollan una fuerte respuesta inmunitaria de base celular^{1,3,4} tras la infección por FCoV no desarrollarán PIF mientras que los gatos con una respuesta inmunitaria de base humoral tenderán a desarrollar la forma efusiva del PIF y morirán^{3,4}.

**2.6.4.- CORONAVIRUS FELINO/
PERITONITIS INFECCIOSA FELINA (PIF).
SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES**

2.6.4.- SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

La infección por FCoV es en la mayor parte de los casos de tipo subclínico pero en torno a un 5-10 %^{1,3,4} de los gatos desarrollarán una enfermedad progresiva, la peritonitis infecciosa felina (PIF), que en la mayor parte de las ocasiones conduce a la muerte del animal¹⁸.

Existen dos formas de presentación del PIF¹⁸:

- ✓ Una forma efusiva o “húmeda”^{1,3,4} que se caracteriza por una vasculitis y poliserositis cuya consecuencia más directa es la formación de derrames a nivel torácico y abdominal y es de carácter agudo^{1,4}.
- ✓ Una forma no efusiva^{1,3,4} o “seca” que se caracteriza por la formación de piogranulomas a nivel de todos los órganos posibles, de evolución más crónica.

Clínicamente, no existe una diferenciación clara entre ambas, ya que un PIF efusivo puede convertirse en no efusivo y a la inversa. En ambos casos los principales signos clínicos son depresión (Fig. xxx), anorexia, fiebre que no responde a terapia con antipiréticos y antibióticos, adelgazamiento progresivo y retraso en el desarrollo de los gatitos^{1,17,46}.

PIF efusivo

El PIF efusivo¹⁸ es el más frecuente aunque en los últimos años está aumentando el porcentaje de gatos con PIF seco^{1,16}. Es el trastorno más agudo y aparece en un plazo de 4 a 6 semanas tras la presentación de un evento estresante^{1,6,9,22} en la vida del gato mientras que el PIF no efusivo puede desarrollarse durante meses o años^{9,22}.

En el caso del PIF efusivo^{1,3,4,5} se desarrolla una vasculitis mediada por el sistema inmunitario afectando a muchos vasos sanguíneos lo que permite que el líquido traspase los propios vasos filtrándose al abdomen (Figura 2.6.4.1), tórax (Figura 2.6.4.2) o al pericardio presentando entonces signos de (Figura 2.6.4.3-4) ascitis y/o efusión pleural^{4,5}. Los síntomas asociados incluyen disnea, distensión abdominal, atenuación en la auscultación cardíaca, aumento de peso con pérdida de masa muscular, signos neurológicos y oculares.

Figura 2.6.4.1: Gato persa de 1.5 años con PIF efusivo, mostrando un aspecto deprimido. (Foto: B. Unzeta)

Figura 2.6.4.2: Derrame pleural en un gato con PIF efusivo. (Foto: B. Unzeta)

Figura 2.6.4.3-4: Derrame obtenido de una abdominocentesis en un PIF efusivo (Foto: B. Unzeta)

PIF seco

El PIF seco es la forma más crónica^{1,15,19,20} que puede incubarse durante meses o en ocasiones durante años tras la primoinfección y tras un estrés suficientemente⁵ importante como para que se desencadene. En ella el gato pierde peso^{5,17} de forma gradual tiene una fiebre crónica de aproximadamente 39-40 °C^{1,3,4}, se vuelve apagado y anorético. En la mayor parte de las ocasiones los nódulos linfáticos mesentéricos se encuentran aumentados^{25,26} y pueden aparecer lesiones intraoculares^{1,25,26} como uveítis, turbidez en el humor acuoso o en el vítreo, engrosamiento de los vasos de la retina, precipitados

corneales o hemorragias en cámara anterior y/o posterior, piogranulomas^{1,4,5,17} de modo que una infiltración a nivel hepático provocará ictericia^{1,4,17}, una infiltración a nivel del sistema nervioso central⁴⁶ que causará meningitis o hidrocefalia con signos neurológicos asociados.

Los principales síntomas son gastrointestinales^{1,4,17,25} e incluyen diarrea y vómitos ocasionales en las crías de gato y en algunos animales adultos. Se trata de una diarrea localizada en el intestino delgado^{1,4} que normalmente remite de manera espontánea en pocas semanas aunque en ocasiones el virus puede ser responsable de un ciclo agudo o crónico grave de vómitos o diarrea con pérdida de peso que puede no responder al tratamiento^{17,22}, continuar durante meses y en ocasiones resultar letal^{9,22}. En las situaciones en las que el coronavirus es endémico, las crías de gato pueden infectarse tan pronto como los anticuerpos maternos disminuyen^{9,14,15} por lo que cursa con una diarrea en gatitos entre las cinco y las siete semanas de edad^{1,4,9}.

En el caso de los gatos portadores infectados de manera persistente^{9,15,19} no suelen presentar signos clínicos, aunque algunos presentan signos de diarrea localizada en el intestino grueso, incontinencia fecal, pero casi nunca desarrollarán PIF..

Otros signos clínicos¹⁸ que pueden aparecer en la forma seca incluyen:

- ✓ Signos renales: hay renomegalia^{17,25} con lesiones piogranulomatosas que afectan a todo el parénquima.
- ✓ Signos respiratorios: aproximadamente un 10 %^{1,5,17} de los gatos con PIF desarrollan signos neurológicos secundarios a la formación de piogranulomas en pleura y pulmón¹⁷.
- ✓ Signos articulares: aparece una sinovitis^{9,17,22} generalizada por el depósito de inmunocomplejos y la migración de macrófagos al interior de la cápsula sinovial.
- ✓ Signos oculares (Figura 2.6.4.5): son frecuentes¹⁷ y pueden verse solos o asociados a un cuadro neurológico. Se suelen encontrar uveítis y coriorretinitis,

cambios en la coloración del iris y precipitados corneales por el acúmulo de elementos inflamatorios, granulomas en el iris y desprendimiento de retina.

Figura 2.6.4.5: Manifestaciones oculares de un PIF seco, hipema y desprendimiento de retina. (Foto: B. Unzeta)

- ✓ Signos neurológicos: son más frecuentes en gatos jóvenes. Aproximadamente el 33 % de los gatos con PIF seco y una pequeña parte de gatos con PIF húmedo desarrollan granulomas en el SNC con una afectación focal o multifocal lo que provoca convulsiones, cambios de comportamiento, cuadros vestibulares, ataxia, tetraparexia, posturas anormales e hiperestesia.
- ✓ Signos dermatológicos: se manifiestan de múltiples formas como inflamación escrotal en machos enteros, edema subcutáneo, pápulas en tronco y cuello, nodulaciones en cuello y extremidades anteriores e hiperelasticidad y fragilidad cutánea.

**2.6.5.- CORONAVIRUS FELINO/
PERITONITIS INFECCIOSA FELINA (PIF).**
DIAGNÓSTICO

2.6.5.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico^{21,25,26} de PIF es complicado ya que no existe una única prueba que confirme la presencia de enfermedad, sino que se deben emplear diferentes técnicas, unas más invasivas que otras. Sin embargo todas las técnicas empleadas, se hacen en base a una anamnesis y una buena exploración clínica y se valoran conjuntamente.

Diagnóstico hematológico

A nivel hematológico^{1,5,12} las alteraciones son comunes para ambos tipos de presentación, tanto la forma efusiva como la no efusiva, siendo la más habitual la leucocitosis^{35,36} con linfopenia y neutrofilia, además de anemia no regenerativa típica de un proceso inflamatorio de tipo crónico¹⁸.

Diagnóstico bioquímico

A nivel bioquímico^{36,37,38} las transaminasas hepáticas, las proteínas totales, la urea, la creatinina, y la bilirrubina pueden estar aumentadas. En los casos en los que hay hiperbilirrubinemia sin aumento de transaminasas o hemólisis las sospechas de PIF aumentan^{25,36}.

En el 50 % de los gatos con PIF efusivo¹⁸ y en el 75 % de los gatos con PIF no efusivo hay una hiperproteinemia^{31,33} por hiperglobulinemia (generalmente gammaglobulinas) llegando hasta 12 g/dl de proteínas^{18,33}.

Como parte fundamental del diagnóstico se evalúa el ratio albúmina/globulina^{18,28,31} ya que cuanto menor es el ratio³¹, más probabilidades hay de que el diagnóstico final sea un PIF.

- Si ratio albúmina/globulina > 0.8: PIF poco probable.
- Si ratio albúmina/globulina < 0.6: PIF probable.
- Si ratio albúmina/globulina < 0.3: PIF muy probable.

Diagnóstico serológico

Se hace mediante inmunofluorescencia indirecta o ELISA^{27,28} aunque hay que tener en cuenta que entre el contacto inicial y la seroconversión pueden pasar hasta 7 a 18 días^{10,1128}, pero debe interpretarse con cautela ya que un alto porcentaje de gatos tiene anticuerpos frente a coronavirus sin llegar a padecer PIF⁷. Por lo tanto los posibles resultados que podemos obtener deben interpretarse de la siguiente manera^{18,38}:

- Título positivo frente a FCoV: indica que el animal ha estado expuesto al virus por lo que carece de valor diagnóstico.
- Título altamente positivo a FCoV (>1/1600): indica que puede tener lugar una infección activa pero no termina de confirmar un PIF.
- Título negativo frente a FCoV: en el 90 % de las ocasiones confirma que el gato no tiene PIF pero en un 10 % de los casos puede que el gato, si se encuentra en una fase final de PIF y fundamentalmente en la fase efusiva^{1,18}, presente un título negativo.

En estudios recientes³⁸ se ha estudiado la presencia de anticuerpos específicos frente a la proteína 7b de la cepa virulenta de FCoV comprobándose que ser seropositivo^{9,22,31} no era diagnóstico de PIF ya que los anticuerpos aparecían tanto animales sanos como enfermos.

Diagnóstico por RT- PCR en sangre

La técnica de- PCR en tiempo real^{25,26,29} tiene como objetivo la detección de ADN de FCoV en sangre pero hasta la fecha no hay ninguna prueba que detecte la forma mutada por lo que su valor es cuestionable, al igual que ocurre con la serología²⁵:

- Prueba de RT- PCR positiva en sangre³⁰: detecta FCoV pero no confirma PIF^{1,18,36} al no diferenciar entre cepas virulentas y no virulentas de FCoV.

- Prueba de RT-PCR negativa en sangre: no excluye la presencia de un PIF^{30,36} ya que puede que no haya una suficiente carga viral para que sea detectado o bien puede haber errores en la técnica.

Diagnóstico mediante la determinación de Alfa 1 glicoproteína ácida

La alfa 1 glicoproteína ácida (AGP)¹⁸ es una proteína plasmática de fase aguda³⁷ producida en los hepatocitos y cuya concentración aumenta en los procesos inflamatorios debido a la estimulación producida por las citoquinas^{26,27,46} permaneciendo elevada el tiempo que se mantenga la inflamación. Por este motivo es un buen marcador inflamatorio¹⁸ pero hasta el momento no existe la confirmación de que esta prueba pueda ser específica para el diagnóstico de PIF pero se están realizando numerosos estudios al respecto^{47, 48}. Por esto su resultado tiene que interpretarse con cautela de modo que^{1,5,41}:

- Si se obtienen valores de AGP <1500 µg/ ml, es poco probable que se trate de PIF.
- En los gatos con historia clínica compatible con un PIF y valores de AGP ≥ 1500-2000 µg/ ml, es probable que sea compatible con PIF.
- En los gatos con historia clínica dudosa de un PIF y valores de AGP ≥ 3000 µg/ ml, es probable que el diagnóstico sea PIF.

Diagnóstico mediante la determinación de ácido salicílico total (TSA)

En estudios recientes^{18,34} se está investigando el uso del TSA^{42,18} en suero de gatos seronegativos y seropositivos a FCoV y enfermos de PIF observándose que los animales positivos a PIF muestran elevados aumentos de TSA^{31,39} (> 800 mg/l) aunque también se eleva ante determinados procesos como las neoplasias o las inflamaciones por lo que no puede usarse como única herramienta diagnóstica de PIF^{1,31,39}.

Diagnóstico mediante la cuantificación de FCoV en heces

La mayoría de los gatos eliminan partículas virales de FCoV^{31,33,34,38} en heces durante un tiempo variable tras la infección, de semanas a meses, de manera constante (portadores crónicos)^{33,34} o intermitente, fundamentalmente en aquellos gatos que viven en colectividades^{39,41} donde los episodios de infección, recuperación y reinfección son frecuentes a través de todos los útiles^{38,40} como comederos, bebederos, areneros, etc., En aquellos gatos en los que la eliminación de partículas virales es intermitente, es necesario analizar las heces durante 4 o 5 días consecutivos⁴² y se considera que el FCoV ha sido eliminado de la colectividad en estudio cuando obtenemos 5 pruebas fecales de RT-PCR^{30,41} con resultado negativo^{39,40}. Existen kits comerciales de diagnóstico rápido que permiten realizar en la clínica diaria en un plazo de 5 -10 minutos el análisis de las heces en busca de estos anticuerpos (Laboratorios Urano).

Diagnóstico mediante el análisis de los derrames

Ante un caso de PIF húmedo^{1,18,24}, el análisis del líquido es una de las pruebas más fiables, más que las realizadas en sangre. La efusión en un PIF húmedo se caracteriza porque tiene un aspecto amarillento²⁴ y consistencia viscosa, con una alta concentración de proteínas (>3 g/dl) siendo hasta el 50 % globulinas³³, con una baja celularidad y aséptico salvo que el gato se encuentre en una fase final con sepsis.

En el exudado se deben realizar las siguientes pruebas^{21,24,25}:

- Ratio albúmina/ globulina:
 - Si ratio albúmina /globulina >0.4: PIF muy probable.
 - Si ratio albúmina /globulina 0.4-0.8: PIF probable.
 - Si ratio albúmina /globulina >0.4: PIF muy poco probable.
- Test de Rivalta^{24,30,36}: es una prueba sencilla (Figura 2.6.5.1) que permite diferenciar los trasudados de los exudados y un resultado positivo confirma un alto nivel de proteínas en el líquido. Se realiza en un tubo de ensayo²⁴ con 5 ml de agua destilada²⁶ a la que se añade ácido acético al 98 %. A continuación se vierte 1 gota de la efusión, que caerá como una “medusa”^{1,24} si es positivo y se fundirá

en el medio si es negativo. Un resultado positivo tiene un valor predictivo positivo de un 86 % de PIF³⁰ y un resultado negativo descarta en un 97 % que sea un ¹⁸ PIF.

Figura 2.6.5.1: Test de Rivalta positivo (Foto: B. Unzeta)

- La serología³⁰ para la detección de anticuerpos en la efusión tiene un mayor valor que la misma prueba realizada en sangre de modo que un título positivo tiene un valor predictivo positivo ³³ del 90 % y un título negativo tiene un valor predictivo negativo de un 79 %.
- RT- PCR: igual que para el análisis en sangre un resultado positivo apoya el diagnóstico de PIF³⁰ aunque hay resultados falsos positivos y negativos.

Diagnóstico mediante el análisis de LCR en gatos con signos neurológicos

El análisis del LCR^{1,2,47} suelen mostrar un aumento de las proteínas totales (50-350 mg/dl siendo los valores normales inferiores a 25 mg/dl) y pleocitosis (100-100000 células

nucleadas/ml) siendo fundamentalmente^{28,33,34} neutrófilos, linfocitos y macrófagos aunque puede que sea normal en algunos casos¹⁴.

A nivel serológico, los títulos de Ig encontrados en el LCR son menores con respecto a los títulos obtenidos en sangre en esos mismos animales^{1,3,4,33}. Un estudio demostró que un 60 % de los gatos con PIF y signos neurológicos⁴⁶, el 30 % de los animales con PIF y sin signos neurológicos⁴⁶ y en un 7 % de los casos de animales con signos neurológicos y sin PIF mostraban títulos altos de anticuerpos frente a FCoV.

Esto sugiere que las IgG detectadas en el LCR provienen de la sangre y atraviesan la barrera hematoencefálica^{1,5,46} mientras que algunos estudios confirman que también pueden producirse a nivel de SNC.

Diagnóstico mediante biopsia

Para confirmar el diagnóstico del PIF no efusivo es imprescindible realizar una biopsia de los órganos afectados por los granulomas que confirma la existencia de una vasculitis^{1,5} y granulomas con un foco de necrosis purulenta y a nivel celular con presencia de macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos.

Pero pese a todo esto, la prueba “gold standard”^{29, 18} para el diagnóstico de PIF tanto efusivo como no efusivo es la inmunohistoquímica^{29, 33} para demostrar la presencia de FCoV en los macrófagos tisulares con un valor predictivo del 100 %^{36,39}.

**2.6.6.- CORONAVIRUS FELINO/
PERITONITIS INFECCIOSA FELINA (PIF).**
TRATAMIENTO

2.6.6.- TRATAMIENTO

En el tratamiento^{1,3,4,21,59} de los procesos digestivos provocados por el FCoV así como en el PIF es fundamental realizar un tratamiento dirigido por un lado al soporte nutricional^{21,23} e hidroelectrolítico del paciente así como inmunológico ya que la base de la enfermedad se encuentra en una respuesta anómala frente al virus y el consiguiente desarrollo de una respuesta humoral exagerada^{1,3,4}.

Tratamiento de soporte

El tratamiento de una enteritis provocada por un coronavirus es fundamentalmente sintomático^{1,3} y de soporte suplementando con fluidoterapia y electrolitos además de protectores gástricos, probióticos y antieméticos en caso de ser necesarios^{1,3,5}.

Tratamiento nutricional

En estos gatos es importante administrar una dieta que sea lo más variada^{1,59} y natural posible evitando las comidas comerciales muy procesadas, tratando de llegar a unos niveles adecuados de ácidos grasos Omega-3 especialmente el ácido eicosapentanoico^{50,53} ya que se ha demostrado que su aporte reduce la adhesión de los monocitos a las paredes de los vasos sanguíneos^{1,21}.

También se debe suplementar con arginina^{1,4,23} ya que es un aminoácido esencial que afecta a la capacidad de las células T⁵⁶ de reproducirse y de producir interferón γ agravando este estado pro inflamatorio.

Tratamiento con inmunosupresores

El objetivo es reducir esta respuesta inmunológica mediante la utilización de altas dosis de corticosteroides^{21,58,59} iniciando un tratamiento con prednisolona⁵³ a 2-4 mg/kg/ 24h durante 10 a 15 días para ir reduciendo luego la dosis de una manera progresiva o ciclofosfamida^{58,59} a una dosis de 2.2 mg/kg/ 24 h/4 días en semana o bien 200-300 mg/m²/2-3 semanas.

Inmunomoduladores

El uso interferón Omega felino^{45,49,50} ofrece resultados prometedores ya que en algunos estudios se ha demostrado que en aproximadamente el 25%^{49,52} de los gatos produjo una remisión completa de la enfermedad, aunque existen estudios que contradicen^{53,54} en estos hallazgos.

La dosis recomendada es^{50,53,55}:

- ✓ Interferón omega felino en PIF efusivo: 1 MU/kg/sc /48 h hasta la remisión y tras ella, una 1 MU/Kg SC/semanal.
- ✓ Dexametasona a 1 mg/*kg intratorácica si hay efusión pleural.
- ✓ Prednisolona a 2 mg/kg/24 h para ir disminuyendo la dosis a 0.5 mg/kg/48 h.

Sin embargo en estudios^{53,55} realizados posteriormente se observó que no había diferencias^{51,52,53,54} con respecto a la supervivencia en el grupo tratado con interferón con respecto al grupo tratado con placebo^{53,55}. Se cree que esto puede deberse a que la concentración⁵⁸ de interferón omega felino no fuera suficiente para conseguir un efecto antiviral o bien porque el tratamiento se iniciase muy tarde^{56,57} por lo que no se pudo frenar la respuesta inmunitaria provocada por el virus y todos los efectos derivados^{53,55,57}.

Un fármaco nuevo, el polyprenyl inmunoestimulante⁶⁰ regula la síntesis de mRNA de las citoquinas producidas por los linfocitos T cooperadores responsables de la estimulación de la inmunidad de base celular. Su uso^{1,57,58} en el PIF no efusivo como único tratamiento y por vía oral ha demostrado ser efectivo para la disminución del tamaño de los piogranulomas^{57,58}, mejorando los signos clínicos y la supervivencia de los pacientes hasta los dos años, aunque los estudios realizados no tienen hasta el momento un grado de evidencia suficiente como para justificar su uso; además, no se han observado efectos secundarios tras su uso^{1,4,57}.

**2.6.7.-CORONAVIRUS FELINO/
PERITONITIS INFECCIOSA FELINA (PIF).
INMUNIDAD, PREVENCIÓN Y CONTROL**

2.6.7.-CORONAVIRUS FELINO/ PERITONITIS INFECCIOSA FELINA (PIF). INMUNIDAD, PREVENCIÓN Y CONTROL

Inmunidad

Se sabe que una respuesta inmunitaria^{1,3,5} de base celular intensa evitará la aparición de PIF y una respuesta celular de tipo inflamatorio débil o no existente, junto con una respuesta humoral fuerte^{3,5} dará lugar al desarrollo de un PIF efusivo mientras que una respuesta intermedia dará lugar a un PIF no efusivo.

Para respaldar estos resultados se han realizado pruebas experimentales^{27,28,29} en gatos demostrando que los animales que sobrevivieron a la prueba de provocación desarrollaron una respuesta inmunitaria de base celular mayor que los que murieron²⁷ considerando que la conversión tiene lugar entre 18 y 21 días tras la infección^{27,29}.

La mayor parte de los gatos infectados por el coronavirus felino excretan el virus durante^{1,3,5} algún tiempo tras el cual lo eliminan pero pueden volver otra vez a infectarse lo que la inmunidad natural tiene una vida muy corta.

A menudo los gatos que desarrollan PIF tienen antecedentes de haber sufrido una etapa de estrés^{1,21} antes de la aparición de los signos clínicos de manera que se asume que probablemente el estrés tenga dos efectos fundamentales²¹ sobre el desarrollo de la enfermedad aumentando la propensión del gato al PIF al provocar inmunosupresiones^{4,5,21}.

Vacunación

Ha habido muchos intentos experimentales fallidos de crear una vacuna contra el PIF. Hasta la fecha solamente hay una vacuna (Primucell®, Pfizer) que incorpora la cepa mutada F2F de FCoV, sensible a la temperatura, que se reproduce en las vías respiratorias superiores^{1,2,4}. Esta vacuna se administra^{63,66,70} por vía intranasal¹⁷ y genera una inmunidad local en el lugar donde el coronavirus se introduce por primera vez en el cuerpo, es decir la orofaringe^{63,64,65}, induciendo una respuesta inmunitaria de base celular de larga duración. Sin embargo posteriores⁶¹ estudios llevados a cabo por el grupo de la

ABCD¹ han demostrado no ser tan efectiva mostrando una prevención que oscila entre el cero y el 75 %^{65,66,67}.

Al parecer esta vacuna no es eficaz^{61,62,63} en gatos seropositivos ya expuestos al FCoV. El segmento de gatos que mayor beneficio^{67,68} preventivo puede tener son gatitos que no hayan estado expuestos al coronavirus con anterioridad y especialmente si corren riesgo de contactar con ambientes contaminados en el futuro y aunque el inicio de la vacunación es a partir de las 16 semanas⁶¹ de edad. El protocolo de inmunización⁶² incluye dos dosis separadas tres semanas y con revacunaciones anuales posteriores.

Control en situaciones específicas

Los casos diagnosticados de PIF suelen darse en gatos que viven en un entorno con varios gatos como criaderos o protectoras, casos en los que se introduce una nueva cría de gato o bien se introduce un gato nuevo^{1,3,5}.

Ante estos supuestos el PIF puede evitarse revisando los anticuerpos^{27,29} frente a FCoV de las nuevas adquisiciones de cría de gato y de gatos adultos y aceptando sólo aquellos gatos seronegativos frente a coronavirus. Si un gato muere de PIF en una casa en la que convivía con más animales aunque no haya otro gato, los fómites¹⁶ pueden contener virus activos durante siete semanas así que es recomendable esperar aproximadamente dos meses antes de coger otra cría de gato u otro gato adulto^{5,16}.

Las medidas de higiene¹⁷ y el buen diseño de la residencias para gatos son imprescindibles para minimizar el grado de propagación del coronavirus. Algunas de las medidas a tomar incluyen colocar un número de areneros que sea igual al número de gatos + 1, con bandejas suficientemente grandes^{41,47}, preferiblemente descubiertas y si son cubiertas mejor sin puerta, con arenas no perfumadas, que sean aglomerantes. Es importante minimizar el estrés de los gatos manteniendo bien separadas las zonas de eliminación de las zonas de juego y proveer de escondites suficientes, además de utilizar feromonas faciales felinas. Una medida de higiene^{17,52} más, consiste en cortar los pelos de⁴¹ la zona perianal sobre todo en animales de pelo largo o semilargo para evitar que restos de heces queden pegados y puedan actuar como foco de diseminación permanente.

La limpieza de los utensilios en contacto con los gatos debe realizarse con lejía en una dilución 1:30^{1,17}

Las medidas de aislamiento^{1,41} y cuarentena son especialmente importantes ya que la infección por el coronavirus se mantiene gracias a los continuos procesos de infección y reinfección posterior.

En los albergues y criaderos el riesgo de contraer FCoV y desarrollar posteriormente un PIF es alto pero pueden tomarse medidas de control^{16,21,23} para minimizar la exposición testando a todos los gatos mediante RT-PCR en heces y una prueba serológica en sangre frente a FCoV cada 3-6 meses^{21,23} para establecer grupos de gatos con una alta eliminación de virus, baja eliminación del virus y portadores crónicos.

En el caso de que se detecte^{1,4,5} un diagnóstico de PIF tanto en un criadero como en una casa en la que haya un solo gato y posteriormente fallezca, es imprescindible realizar la limpieza y desinfección de todo el entorno y esperar un periodo de 2 meses¹⁷ para poder eliminar todas las partículas virales del entorno.

**2.6.8.-CORONAVIRUS FELINO/
PERITONITIS INFECCIOSA FELINA (PIF).**
BIBLIOGRAFÍA

2.6.8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Hartmann, K. Canine and feline parvovirus infection. Current treatment options, Proceedings north American Veterinary Conference 2007.
2. Pollock, RVH., Postorino, N.C., Feline panleukopenia and other enteric viral diseases. _The cat diseases and clinical management. 2 ed.1994.
3. Hall, G. CPV-2b studies in cats. North Amercican Veterinary Conference, proceedings 1999.
4. Truyen, U., Feline panleukopenia, something old, something new. SEVC 2007.
5. Truyen U., Parrish C.R., Canine and feline host ranges of canine parvovirus and feline panleukopenia virus. Distinct host cell tropisms of each virus in vitro and in vivo. J virol Sep;66(9):5399-408. 1992.
6. Green C.E. Addie, D.D. Feline parvovirus infection, infectious diseases of dog and cat, 3 ed.2007
7. Gaschen, F, Small intestinal diarrhea, causes and treatment. WSABA 2006.
8. Pedersen, N.C., Sato, R., Foley, J.e., Poland A.M., Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. Journal of feline Medicine and surgery, Apr;6(2):83-8.2004.
9. Neururer, F.F. Comparison of different in house test systems to detect parvovirus in faeces in cats. Journal of Feline Medicine and surgery Jul;10(3):247-51 2008.
10. Eleraky, N.Z., Leon, N.D., Potgieter, Kennedy, M.A., Virucidal efficacy of four new desinfectants. Journal of american Veterinary Association May-Jun;38(3):231-4.2002.

11. Palmero M., Carballés, V., Enfermedades infecciosas felinas. Ed. Servet 2010 152-153.
12. Cohn, L.A., Immunologic methods of disease diagnosis. NAVC proceeding 2005.
13. Diagnóstico tratamiento y prevención de la panleucopenia felina. Dessal, F., Argos portal Veterinaria, abril 2014.
14. Paltrinieri, S., Crippa, A., Comerio T et al. Evaluation of inflammation and immunity in cats with spontaneous parvovirus infection: consequences of recombinant feline interferón- omega administration. Vet Immunopathology Jul 15;118(1-2):68-74 2006.
15. Kruse BD, Unterer S, Horlacher K, Sauter-Louis C, Hartmann K. Feline panleukopenia - different course of disease in cats younger than versus older than 6 months of age? Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere. ;39(4):237-42.2011.
16. Poncelet L, Héraud C, Springinsfeld M, et al. Identification of feline panleukopenia virus proteins expressed in Purkinje cell nuclei of cats with cerebellar hypoplasia. Vet J. Jun;196(3):381-7.2012.
17. Truyen U, Parrish CR. Feline panleukopenia virus: Its interesting evolution and current problems in immunoprophylaxis against a serious pathogen. Vet Microbiol. Jul 26;165(1-2):29-32 2013
18. Scherk M. Vaccination and the immune status of the cat. Proceedings of the 33rd WSAVC, Dublín, 2008.
19. Knottenbelt CM. The feline AB blood group system and its importance in transfusion medicine. Journal of Feline Medicine and Surgery. Jun;4(2):69-76.2002

20. Truyen U, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Horzinek MC. ABCD guidelines on Feline panleukopenia virus, Jul;11(7):538-46. 2009.
21. Lloret, A., Molecular techniques for diagnosis, SEVC proceeding 2008.
22. Lappin, M., Diagnosis and treatment of diarrhea in cats, SEVC proceeding 2008.
23. Lloret. A., Hartmann, K, Feline panleukopenia therapeutics and lower urinary tract disease. Infectious diseases update of the ABCD 2008.
24. Chalmers. W.S.K., Truyen U., Greenwoodand, N.M, Baxendale., W., Efficacy of feline panleukopenia vaccine to prevent infection with an isolate of CPV 2b obtained form a cat. Veterinary Microbiology Sep 1;69(1-2):41-5.1999.
25. Schultz, R.D., Feline vaccination programs in the shelter environment. North America veterinary conference 2006.
26. Scherk, M., Vaccination and the immune status of the cat. WSAVA congress 2008.
27. Lappin, M.R., The latest feline vaccination protocols, NAVC proceeding 2005.
28. Levy, J., Crawford, C., Hartmann, K., Feline retrovirus management guidelines Journal of feline medicine surgery 2008.
29. Addie, D., Belak, S., Boucrat- Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruyfford-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M.J., Marsilio, F., Lloret, A., Lutz, H., Pennisi, M.G., Radford, A.D., Thiry, E., Truyen, U., Horzinek, M.C., ABCD feline infectious peritonitis, aguidelines on prevention and management, Jul;17(7):570-822009.

30. Brown, M.A., Troyer, J.L., Pecon-Slattery, J., Roelke, M., O'Brien, S.J., Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerg infectious diseases*. Sep;15(9):1445-52 2009.
31. Cave, T.A., Thompson, H., Reid, S.W.J., Hodgson, D.R, Addie, D.D, Kitten mortality in the UK a retrospective analysis of 274 histopathological examinations, *veterinary record*, Oct 26;151(17):497-501,2002.
32. Pedersen, N.C., Sato, R., Foley, J.E., and poland, A.M., Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. *JFMS* Apr;6(2):83-8.2004.
33. Pedersen, N.C., A review of feline infectious peritonitis virus infection: *JFMS* Apr;11(4):225-58 2009.
34. Pedersen, N.C., Allen, C.E., Lyons, L.A., Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection, *J fel med Surgery* Dec;10(6):529-41 2008.
35. Dewerchin, H.L., Cornelissen, E., Nauwynck, H.J., Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Arch Virol* Dec;150(12):2483-500 2005.
36. Chang, H.W., de Groot, R.J., Egberink, H.F., Rottier, P.J., Feline infectious peritonitis, insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology base don genetic analysis of the viral 3c gene. *J Gen Virol* Feb;91. 415-20 2010.
37. Dye, C., Siddell, S.G., Genomic RNA sequence of feline coronavirus strain CoVF. *JFMS* Jun;9(3):202-13 2007.
38. Pedersen, N., Significance of coronavirus mutants in feces and diseases tisúes of cats suffering from feline infectious peritonitis, Sep;1(2):166-84. 2009.

39. Pedersen, N., Allen, C., Alyons, L., Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection, *Journal of feline medicine and surgery*, 2008.
40. Kipar, A., Meli, M.L., Baptiste, K.E., Feline coronavirus persistence in healthy cats, *Journal of general virology*, July 2010 91: 1698-1707 2010.
41. Palmero, M., Carballés, V., Epidemiología de la peritonitis infecciosa felina, enfermedades infecciosas felinas. Ed. Servet 2010.
42. Pestenau, L., Somogyi, L.D., Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *Journal of feline medicine and surgery*. Feb;8(1):1-5. 2005.
43. Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., Reinacher, M., Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infection peritonitis, *Veterinary Pathology* May;42(3):321-30 2006.
44. Takano, T., Hohdatsu T., Toda, A., Tanabe M., Koyama, H., TNF- α , produced by feline infectious peritonitis virus- infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. *Virology*. Jul 20;364(1):64-72,2007.
45. Takano, T., Hohdatsu T., Hashida, Y., Kaneko, Y., Tanabe, M., Koyama, H., a possible involvement of TNF α in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology* Jan 31;119(2-4):121-31 2008.
46. Paltrinieri S, Rossi G, Giordano A. Relationship between rate of infection and markers of inflammation/immunity in Holy Birman cats with feline coronavirus. *Research in veterinary science*. Oct;97(2):263-70,2014.
47. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *Veterinary Journal* Aug;201(2):133-41.2014.

48. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Veterinary Journal* Aug;201(2):123-32 2014.
49. Kipar A, Meli ML. Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Vet Pathol.* Mar;51(2):505-26. 2014.
50. Fischer Y, Weber K, Sauter-Louis C, Hartmann K. The Rivalta's test as a diagnostic variable in feline effusions--evaluation of optimum reaction and storage conditions. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 41(5):297-303.2013.
51. Litster AL, Pogranichniy R, Lin TL. Diagnostic utility of a direct immunofluorescence test to detect feline coronavirus antigen in macrophages in effusive feline infectious peritonitis. *Veterinary Journal* Nov;198(2):362-6.2013.
52. Ives EJ, Vanhaesebrouck AE, Cian F. Immunocytochemical demonstration of feline infectious peritonitis virus within cerebrospinal fluid macrophages. *Journal of feline medicine and surgery* Dec;15(12):1149-53, 2013.
53. Bauer BS, Kerr ME, Sandmeyer LS, Grahn BH. Positive immunostaining for feline infectious peritonitis (FIP) in a Sphinx cat with cutaneous lesions and bilateral panuveitis. *Veterinary ophtalmology* Jul;16 Suppl 1:160-3 , 2013.
54. Fischer Y, Sauter-Louis C, Hartmann K. Diagnostic accuracy of the Rivalta test for feline infectious peritonitis. *Veterinary clinical pathology* Dec;41(4):558-67 2013.
55. Jeffery U, Deitz K, Hostetter S. Positive predictive value of albumin: globulin ratio for feline infectious peritonitis in a mid-western referral hospital population. *Journal of feline medicine and surgery* Dec;14(12):903-5, 2012.
56. Hornyák A, Bálint A, Farsang A, Balka G, Hakhverdyan M, Rasmussen TB, Blomberg J, Belák S. Detection of subgenomic mRNA of feline coronavirus by

- real-time polymerase chain reaction based on primer-probe energy transfer (P-sg-QPCR). *Journal of Virology methods* May;181(2):155-63, 2012.
57. Hartmann. K., Binder, C., Hirschberger. J., Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis, *Journal of veterinary internal medicine* Nov-Dec;17(6):781-90.,2003.
58. Paltrinieri, S., total sialic acid: an acute phase reactant in cats with a posible role in feline coronavirus infection, *Veterinary research* Apr;73(2):144-50. 2009.
59. Riemer F, Kuehner KA, Ritz S, Sauter-Louis C, Hartmann K. Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis - a retrospective study of 231 confirmed cases (2000-2010). *J Feline Med Surg.* 2015
60. Gnirs K, Quinton JF, Dally C, Nicolier A, Ruel Y Cerebral pyogranuloma associated with systemic coronavirus infection in a ferret.*J Small Anim Pract.* 2015.
61. Tecles F, Caldín M, Tvarijonavičiute A, Escribano D, Martínez-Subiela S, Cerón JJ. Serum biomarkers of oxidative stress in cats with feline infectious peritonitis.*Res Vet Sci.* Jun;100:12-7,2015.
62. Doenges SJ, Weber K, Dorsch R, Fux R, Fischer A, Matiassek LA, Matiassek K, Hartmann K. Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs.*J Feline Med Surg.* 2015.
63. Pedersen NC, Eckstrand C, Liu H, Leutenegger C, Murphy B. Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection.*Vet Microbiol.* Feb 25;175(2-4):157-66 ,2015.

64. Pedersen NC, Liu H, Gandolfi B, Lyons LA. The influence of age and genetics on natural resistance to experimentally induced feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol.* Nov 15;162(1-2):33-40, 2014.
65. Addie DD, le Poder S, Burr P, Decaro N, Graham E, Hofmann-Lehmann R, Jarrett O, McDonald M, Meli ML. Utility of feline coronavirus antibody tests. *J Feline Med Surg.* Feb;17(2):152-62, 2015.
66. Desmarets LM, Theuns S, Roukaerts ID, Acar DD, Nauwynck HJ. Role of sialic acids in feline enteric coronavirus infections. *J Gen Virol.* Sep;95(Pt 9):1911-8, 2014.
67. Giordano A, Spagnolo V, Colombo A, Paltrinieri S. Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *Vet J.* Jan;167(1):38-44., 2004
68. Golovko L, Lyons LA, Liu H, Sørensen A, Wehnert S, Pedersen NC. Genetic susceptibility to feline infectious peritonitis in Birman cats. *Virus Res.* Jul;175(1):58-63, 2013.
69. Doki T, Takano T, Nishiyama Y, Nakamura M, Hohdatsu T. Generation, characterization and therapeutic potential of anti-feline TNF-alpha MAbs for feline infectious peritonitis. *Res Vet Sci.* Dec;95(3):1248-54 2013.
70. Goodson T, Randell S, Moore L. Feline infectious peritonitis. *Compend Contin Educ Vet.* 2009.
71. Diaz JV, Poma R. Diagnosis and clinical signs of feline infectious peritonitis in the central nervous system. *Can Vet J.* Oct;50(10):1091-3. 2009
72. Pedersen NC. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J Feline Med Surg.* Apr;11(4):225-58, 2009.

73. 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.* Nov-Dec;21(6):1193-7. 2007.
74. Hartmann K, Ritz S. Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol.* May 15;123(1-2):172-5.2008.
75. Gil S, Leal RO, Duarte A, McGahie D, Sepúlveda N, Siborro I, Cravo J, Cartaxeiro C, Tavares LM. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. *Res Vet Sci.* Jun;94(3):753-63, 2013.
76. Satoh R, Kaku A, Satomura M, Kohori M, Noura K, Furukawa T, Kotake M, Takano T, Hohdatsu T. Development of monoclonal antibodies (MAbs) to feline interferon (fIFN)- γ as tools to evaluate cellular immune responses to feline infectious peritonitis virus (FIPV). *J Feline Med Surg.* Jun;13(6):427-35, 2011
77. Ishida T, Shibana A, Tanaka S, Uchida K, Mochizuki M. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* Apr;6(2):107-9. 2004.
78. Mochizuki M, Nakatani H, Yoshida M. Inhibitory effects of recombinant feline interferon on the replication of feline enteropathogenic viruses in vitro. *Vet Microbiol.* Mar;39(1-2):145-52.1994.
79. Weiss RC, Cox NR, Oostrom-Ram T. Effect of interferon or *Propionibacterium acnes* on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats. *Am J Vet Res.* May;51(5):726-33. 1990.

80. Weiss RC, Oostrom-Ram T. Inhibitory effects of ribavirin alone or combined with human alpha interferon on feline infectious peritonitis virus replication in vitro. *Vet Microbiol.* Jul;20(3):255-65. 1989.
81. Weiss RC, Toivio-Kinnucan M. Inhibition of feline infectious peritonitis virus replication by recombinant human leukocyte (alpha) interferon and feline fibroblastic (beta) interferon. *Am J Vet Res.* Aug;49(8):1329-35. 1988.
82. Legendre AM, Bartges JW Effect of Polyprenyl Immunostimulant on the survival times of three cats with the dry form of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* Aug;11(8):624-6. 2009.
83. Addie, D., Curso intensivo sobre enfermedades infecciosas en pacientes felinos. I masterclass en medicina felina 2010.
84. Drechsler Y, Alcaraz A, Bossong FJ, Collisson EW, Diniz PP. Feline coronavirus in multicat environments. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* Nov;41(6):1133-69, 2011.
85. Foley JE, Poland A, Carlson J, Pedersen NC. Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. *J Am Vet Med Assoc.* May 1;210(9):1313-8. 1997.
86. Haijema BJ, Volders H, Rottier PJ. Live, attenuated coronavirus vaccines through the directed deletion of group-specific genes provide protection against feline infectious peritonitis. *J Virol.* Apr;78(8):3863-71. 2004.
87. German AC, Helps CR, Harbour DA. FIP: a novel approach to vaccination. Proceedings from the 2nd International FCoV/FIP Symposium, Glasgow, 4-7 August 2002. *J Feline Med Surg.* 2004.
88. Hohdatsu T, Yamato H, Ohkawa T, Kaneko M, Motokawa K, Kusuhara H, Kaneshima T, Arai S, Koyama H. Vaccine efficacy of a cell lysate with

- recombinant baculovirus-expressed feline infectious peritonitis (FIP) virus nucleocapsid protein against progression of FIP. *Vet Microbiol.* Dec 2;97(1-2):31-44. 2003.
89. Fehr D, Holznagel E, Bolla S, Hauser B, Herrewegh AA, Horzinek MC, Lutz H. Placebo-controlled evaluation of a modified live virus vaccine against feline infectious peritonitis: safety and efficacy under field conditions. *Vaccine.* Jul;15(10):1101-9. 1997.
90. Olsen CW. A review of feline infectious peritonitis virus: molecular biology, immunopathogenesis, clinical aspects, and vaccination. *Vet Microbiol.* Jul;36(1-2):1-37. 1993.
91. Reeves NC, Pollock RV, Thurber ET. Long-term follow-up study of cats vaccinated with a temperature-sensitive feline infectious peritonitis vaccine. *Cornell Vet.* Apr;82(2):117-23. 1992.
92. Gerber JD, Ingersoll JD, Gast AM, Christianson KK, Selzer NL, Landon RM, Pfeiffer NE, Sharpee RL, Beckenhauer WH. Protection against feline infectious peritonitis by intranasal inoculation of a temperature-sensitive FIPV vaccine. *Vaccine.* Dec;8(6):536-42. 1990
93. Addie, D., Belak, S., Boucrat- Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruyfford-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M.J., Marsilio, F., Lloret, A., Lutz, H., Pennsisi, M.G., Radford, A.D., Thiry, E., Truyen, U., Horzinek, M.C., ABCD feline infectious peritonitis, aguidelines on prevention and management, *Jul;11(7):594-604.* 2009.
94. Brown, M.A., Troyer, J.L., Pecon-Slattery, J., Roelke, M., O'Brien, S.J., Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. *Emerg infectious diseases.* Sep;15(9):1445-52 2009.

95. Cave, T.A., Thompson, H., Reid, S.W.J., Hodgson, D.R, Addie, D.D, Kitten mortality in the UK a retrospective analysis of 274 histopathological examinations, *veterinary record*, Oct 26;151(17):497-501. 2002.
96. Pedersen, N.C., Sato, R., Foley, J.E., and poland, A.M., Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. *JFMS* Apr;6(2):83-8. 2004.
97. Pedersen, N.C., A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963:2008. *JFMS* Apr;11(4):225-58.2009.
98. Pedersen, N.C., Allen, C.E., Lyons, L.A., Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection, *J fel med Surgery* Dec;10(6):529-41. 2008.
99. Dewerchin, H.L., Cornelissen, E., Nauwynck, H.J., Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. *Arch Virol* Dec;150(12):2483-500. 2005.
100. Brown, M.A., Troyer, J.L., Pecon- Slaterry, J., Roelke, M., O`Vrien, S.J., Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus, *Emerg, infect. Diseases* Sep;15(9):1445-52.2009.
101. Chang, H.W., de Groot, R.J., Egberink, H.F., Rottier, P.J., Feline infectious peritonitis, insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *Feb;91(Pt 2):415-20 J Gen Virol* 2010.
102. Dye, C., Siddell, S.G., Genomic RNA sequence of feline coronavirus strain CoVF. *Jun;9(3):202-13. JFMS* 2007.
103. Pedersen, N., Significance of coronavirus mutants in feces and diseases tissues of cats suffering from feline infectious peritonitis, *Sep;1(2):166-84* 2009.

104. Brown, M., Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus, emerging infectious diseases, vol 15, N° 9, 2009.
105. Pedersen, N., Allen, C., Alyons, L., Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection, Journal of feline medicine and surgery, 10, 529-541. 2008.
106. Kipar, A., Meli, M.L., Baptiste, K.E., Feline coronavirus persistence in healthy cats, Journal of general virology, Jul;91(Pt 7):1698-707, 2010.
107. Pestenau, Somogyi, L.D., Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. Journal of feline medicine and surgery. Feb;8(1):1-5, 2005.
108. Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., Reinacher, M., Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis, Veterinary Pathology 2006.
109. Takano, T., Hohdatsu T., Toda, A., Tanabe M., Koyama, H., TNF- alpha, produce by feline infectious peritonitis virus- infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. Virology. May;42(3):321-30. 2007
110. Takano, T., Hohdatsu T., Hashida, Y., Kaneko, Y., Tanabe, M., Koyama, H., a possible involvement of TNF alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. Veterinary Microbiology Jan 31;119(2-4):121-31 2008.
111. Paltrinieri S, Rossi G, Giordano A. Relationship between rate of infection and markers of inflammation/immunity in Holy Birman cats with feline coronavirus. Research in veterinary science. Oct;97(2):263-70, 2014.
112. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. Veterinary Journal Aug;201(2):133-41, 2014

113. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Veterinary Journal* Aug;201(2):123-32, 2014.
114. Fischer Y, Weber K, Sauter-Louis C, Hartmann K. The Rivalta's test as a diagnostic variable in feline effusions--evaluation of optimum reaction and storage conditions. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* ;41(5):297-303. 2013.
115. Litster AL, Pogranichniy R, Lin TL. Diagnostic utility of a direct immunofluorescence test to detect feline coronavirus antigen in macrophages in effusive feline infectious peritonitis. *Veterinary Journal* Nov;198(2):362- 6. 2013.
116. Ives EJ, Vanhaesebrouck AE, Cian F. Immunocytochemical demonstration of feline infectious peritonitis virus within cerebrospinal fluid macrophages. *Journal of feline medicine and surgery* Dec;15(12):1149-53 2013.
117. Bauer BS, Kerr ME, Sandmeyer LS, Grahn BH. Positive immunostaining for feline infectious peritonitis (FIP) in a Sphinx cat with cutaneous lesions and bilateral panuveitis. *Veterinary ophtalmology* Jul;16 ,1:160-32013.
118. Fischer Y, Sauter-Louis C, Hartmann K. Diagnostic accuracy of the Rivalta test for feline infectious peritonitis. *Veterinary clinical pathology* Dec;41(4):558-67 2013.
119. Jeffery U, Deitz K, Hostetter S. Positive predictive value of albumin: globulin ratio for feline infectious peritonitis in a mid-western referral hospital population. *Journal of feline medicine and surgery* Dec;14(12):903-5, 2012.
120. Hornyák A, Bálint A, Farsang A, Balka G, Hakhverdyan M, Rasmussen TB, Blomberg J, Belák S. Detection of subgenomic mRNA of feline coronavirus by real-time polymerase chain reaction based on primer-probe energy transfer (Psg-QPCR). *Journal of Virology methods* May;181(2):155-6 2012.

121. Hartmann. K., Binder, C., Hirschberger. J., Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis, *Journal of veterinary internal medicine* Nov-Dec;17(6):781-90 2003.
122. Paltrinieri, S., total sialic acid: an acute phase reactant in cats with a possible role in feline coronavirus infection, *Veterinary research* Apr;73(2):144-50. 2009.
123. Riemer F, Kuehner KA, Ritz S, Sauter-Louis C, Hartmann K. Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis - a retrospective study of 231 confirmed cases (2000-2010). *J Feline Med Surg.* 2015
124. Gnirs K, Quinton JF, Dally C, Nicolier A, Ruel Y Cerebral pyogranuloma associated with systemic coronavirus infection in a ferret. *J Small Anim Pract.* 2015.
125. Tecles F, Caldín M, Tvarijonaviciute A, Escribano D, Martínez-Subiela S, Cerón JJ. Serum biomarkers of oxidative stress in cats with feline infectious peritonitis. *Res Vet Sci.* Jun;100:12-7, 2015.
126. Doenges SJ, Weber K, Dorsch R, Fux R, Fischer A, Matiassek LA, Matiassek K, Hartmann K. Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. *J Feline Med Surg.* 2015.
127. Pedersen NC, Eckstrand C, Liu H, Leutenegger C, Murphy B. Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection. *Vet Microbiol.* Feb 25;175(2-4):157-66 2015.
128. Pedersen NC, Liu H, Gandolfi B, Lyons LA. The influence of age and genetics on natural resistance to experimentally induced feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol.* Nov 15;162(1-2):33-40 2014.

129. Addie DD, le Poder S, Burr P, Decaro N, Graham E, Hofmann-Lehmann R, Jarrett O, McDonald M, Meli ML. Utility of feline coronavirus antibody tests. J Feline Med Surg. Feb;17(2):152-622015.

3.- MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.- ANIMALES OBJETO DEL ESTUDIO

En este estudio se ha estudiado un total de 296 gatos de raza Común Europeo, pertenecientes a diferentes colonias de gatos callejeros ubicadas en Madrid capital. Para la obtención de las muestras se contó con la ayuda de diferentes asociaciones y grupos proteccionistas, que colaboraron en este trabajo recogiendo a los gatos mediante la colocación de jaulas trampa para poder ser traídos a la clínica.

En concreto, las colonias de gatos incluidas en este estudio son (Figura 3.1.1)

- ✓ Colonia de Entrevías: n=54
- ✓ Colonia del barrio de Vallecas en Madrid: n=54
- ✓ Colonia del Cementerio de la Sacramental de Madrid: n=112
- ✓ Colonia de gatos del Parque del Buen Retiro de Madrid: n=76

Figura 3.1.1: Distribución de animales según las zonas geográficas de Madrid que han sido analizadas.

Es necesario indicar que la captura de los animales no fue completamente aleatoria, ya que dependiendo de la condición corporal de los gatos, su docilidad o su falta de experiencia en el caso de los gatitos, éstos pueden ser más o menos fáciles de capturar.

La edad de los animales se llevó a cabo mediante su exploración externa, tamaño del animal y piezas dentarias. En función de la edad asignada, los animales se clasificaron en dos grupos (Figs 3.1.2-3):

- Jóvenes cachorros, con una edad comprendida entre la semana y los 5 meses: n=153 (51,69%)
- Animales adultos, desde los 5 meses hasta los 4-5 años: n= 143 (48,31%).

Figura 3.1.2: distribución de animales según las edades de presentación.

En cuanto a la distribución en las diferentes colonias, en la figura 3.1.2 se señala el porcentaje de animales adultos y jóvenes en cada una de las localizaciones:

Figura 3.1.3: distribución de los animales según las edades de presentación en las diferentes colonias callejeras estudiadas.

Además, en cada animal examinado se valoró el sexo (Figura 3.1.4) de forma que se estudiaron un total de 133 hembras (44,93%) y 163 machos (55,07%)

Figura 3.1.4: Relación de distribución de animales estudiados según el sexo.

En la siguiente gráfica (Fig. 3.1.5) se muestra la distribución de animales según el sexo y la colonia de origen:

Figura 3.1.5: distribución de animales según el sexo y la colonia de origen

Ninguno de los animales incluidos en el estudio había sido vacunado.

3.2.- ESTUDIOS REALIZADOS

3.2.1.- EXPLORACIÓN CLÍNICA

Todos los pacientes fueron revisados minuciosamente en busca de signos clínicos, alteraciones en las constantes vitales, o cualquier tipo de indicio de enfermedad para lo cual se diseñó una hoja de exploración en la que por cada uno de los pacientes se anotaron todas sus variables.

Cada uno de los pacientes que se incluyó en el presente estudio contó con una hoja de exploración clínica la cual se detalla más abajo incluyendo los siguientes datos de los pacientes:

- Información general del paciente y el propietario:
 - ✓ Nombre y apellidos del propietario.
 - ✓ Nombre del paciente.
 - ✓ Especie.
 - ✓ Raza.
 - ✓ Edad.
 - ✓ Sexo: Además se indica si el animal está entero o castrado.
 - ✓ Procedencia.
 - ✓ Peso.
 - ✓ Grado de hidratación.
 - ✓ Temperatura rectal (C°).

- ✓ Condición corporal.
- ✓ Nódulos linfáticos.
- ✓ Presencia de ecto/endoparásitos.
- ✓ Estado de la cavidad oral.
- ✓ Estado de la piel y anejos.
- ✓ Estado del aparato respiratorio.
- ✓ Estado del aparato digestivo.
- ✓ Estado traumatológico, presencia de cojeras.
- ✓ Estado nervioso, presencia de ataxia, debilidad, temblores....

En esta tesis se empleó una ficha clínica (Figura 3.2.1) para valorar los datos más relevantes para dicho estudio, obviando todos aquellos datos innecesarios para no alargar la historia clínica más de lo necesario.

TESIS DOCTORAL BEATRIZ UNZETA CONDE
FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD DE LEON

PROPIETARIO:		ESPECIE:	
PROCEDENCIA:	CASTRADO:	RAZA:	
		SEXO:	
		EDAD:	
PESO:		HIDRATACIÓN:	T°:
CONDICIÓN CORPORAL:		LINFONODOS:	PARÁSITOS:
CAVIDAD ORAL:			
PIEL Y ANEJOS:			
AP. RESPIRATORIO:			
AP. DIGESTIVO:			
TRAUMATOLOGÍA:			
SISTEMA NERVIOSO:			
A N A L I T I C A S	FELV:		
	RIV:		
	PARVO:		
	CORONA:		
	HECES:		
	GIARDIAS:		
RIVALTA:			
OTRAS PRUEBAS ANALÍTICAS:			
DIAGNÓSTICO:			
TRATAMIENTO:			
EVOLUCIÓN:			

Figura 3.2.1: Muestra de la hoja de exploración utilizada para cada paciente.

3.2.2- TOMA DE MUESTRAS

Para el diagnóstico de las enfermedades objeto de este trabajo, se han empleado diferentes técnicas para demostrar la existencia de infección en los animales, que se han realizado sobre muestras de sangre y heces.

Las muestras de sangre se tomaban por venopunción de la vena cefálica o, en el caso de los cachorros, de la yugular, previa preparación de la zona mediante el rasurado del pelo y su limpieza con un algodón empapado en alcohol de 70°.

La cantidad tomada para la realización de los test es de 0.5-1 ml de sangre que se transfería a un tubo eppendorf para la obtención, tras la centrifugación durante 5 minutos a 3000 r.p.m, de al menos 4 gotas de suero para la realización de los test de FeLV y FIV según las indicaciones del fabricante inmediatamente después de la toma de la muestra.

Para las muestras de heces se tomaba un hisopo de algodón para introducirlo rectalmente más allá de la ampolla rectal y obtener una muestra representativa que era introducida inmediatamente en un tubo con el reactivo del propio test. Tras ello, se dispone la muestra sobre el pocillo correspondiente y se obtiene el resultado en el plazo de 10 minutos.

En aquellos pacientes de más difícil manejo, para la extracción de sangre o la toma de heces, se emplearon técnicas de sedación mediante la inyección intramuscular de ketamina a una dosis de 5 mg/kg IM y dexmedetomidina a una dosis de 5 mcg/kg.

Debido a que se trata de una tranquilización o sedación y no de una anestesia completa se evitaba la colocación de catéteres intravenosos y tras la realización de las pruebas concretas se dejaba a los pacientes que se despertasen suavemente para minimizar con ello el estrés de la manipulación.

3.3.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR LOS VIRUS DE LA INMUNO- DEFICIENCIA FELINA Y LA LEUCEMIA FELINA

Las herramientas diagnósticas que en nuestro caso hemos empleado son los kits comerciales Snap Combo Plus® de Laboratorios IDEXX para la detección conjunta del antígeno del virus de la leucemia e inmunodeficiencia felinas siendo el primer y único test en clínica que detecta simultáneamente anticuerpos frente a la gp40 del FIV, la p15 y p24 del FIV y la proteína nuclear p27 del FeLV. Según la información proporcionada por la casa comercial, estos tests se pueden realizar con sangre entera, suero o plasma y permiten detectar la viremia en el gato a partir de las 3 semanas postinfección.

En este estudio, la prueba se llevó a cabo a partir de una muestra de suero, mantenida a temperatura ambiente, siguiendo el siguiente protocolo de trabajo (Figura 3.2.3.1):

- Se dispensan 3 gotas de suero y 4 del conjugado proporcionado en el kit, en un tubo de muestra desechable, proporcionado en el kit.
- La suspensión se mezcla por inversión del tubo unas 4 o 5 veces.
- El contenido del tubo de muestra se vierte en el pocillo de un dispositivo SNAP, proporcionado en el kit.
- Cuando el color comienza a aparecer en el círculo de activación, se pulsa en el dispositivo firmemente para que se produzca la activación, oyéndose un sonido característico.
- A los 8 minutos de la activación se procede a la lectura del resultado, de forma que si aparece un color azul la muestra es positiva.

En los siguientes esquemas se indica cómo se lleva a cabo el proceso.

Figura 3.3.1: Figura de un kit comercial para el diagnóstico de FeLV/FIV cortesía de Laboratorios IDEXX ®.

Según indica el fabricante, la sensibilidad y especificidad de estos test, es de un 98,6% y de un 98,2% respectivamente para el caso de la leucemia, y de 93,5 y un 99% respectivamente para la inmunodeficiencia felina. Estos valores se han obtenido empleando como “gold standard” o patrón de referencia los test de ELISA “PetChek” de laboratorio IDDEX.

3.4.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL PARVOVIRUS FELINO.

El diagnóstico se llevó a cabo empleando la prueba de diagnóstico rápido SNAP® Parvo (Laboratorios IDDEX), a partir del hisopo de heces, inmediatamente después de su recogida. El procedimiento era el siguiente (Figura 3.4.1):

1. El hisopo con la muestra de heces se introduce en el tubo que contiene el conjugado (viene provisto de un bastoncillo). Se presiona lateralmente el contenido del conjugado para que este se libere, siguiendo las instrucciones del fabricante.
2. Se presiona y se suelta el contenedor del conjugado unas 3 veces para mezclar el conjugado con la muestra.
3. Se dispensan 5 gotas de la solución obtenida en el pocillo de muestra del dispositivo SNAP®.
4. Cuando el color comienza a aparecer en el círculo de activación, se pulsa fuertemente en el dispositivo, para su activación, momento en el que se escucha un sonido característico
5. A los **8 minutos** de la activación, se procede a la lectura de la muestra.

A continuación se muestran, de forma gráfica, los pasos de la técnica.

Figura 3.4.1 Representación de los pasos a seguir para realizar la técnica de diagnóstico de la infección frente a parvovirus. Imagen tomada de laboratorios IDEXX

Interpretación de los resultados:

-Resultados Positivos

La aparición de un color más oscuro que el control negativo en los puntos de muestra indica un resultado positivo, y la presencia de antígeno de parvovirus en la muestra.

-Resultados Negativos

La aparición de color únicamente en el punto de control positivo indica un resultado negativo.

-Resultados nulos

- **Control negativo (garantía frente a falsos positivos)**—Si el color en el punto de control negativo es igual o más oscuro al color en el punto de muestra, el resultado es nulo y debe volver a analizarse la muestra.
- **No hay color**—Si el control positivo no se colorea, repita el análisis.
- **Fondo**—Si se deja que la muestra llegue más allá del círculo de activación, puede aparecer un color de fondo. Un poco de color de fondo es normal, pero si le impide ver claramente los resultados del análisis, se repite el procedimiento.

Según la casa comercial (laboratorios IDDEX), la sensibilidad y especificidad de esta prueba son del 100% si se toma como referencia la técnica de hemoaglutinación. Si la prueba de referencia es el uso de sondas frente al virus, la sensibilidad es del 99% y la especificidad del 98%.

3.5.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL CORONAVIRUS FELINO.

El coronavirus felino es un virus cuya transmisión implica el contacto directo entre un animal enfermo y un animal sano y bien a través de superficies inertes que actúan como transmisores de las partículas víricas.

Aunque en la gran mayoría de las ocasiones son procesos subclínicos hay un pequeño porcentaje en el que cursa con un cuadro de diarrea y decaimiento que puede evolucionar hacia un proceso mucho más grave que es la Peritonitis Infecciosa felina. Por este motivo el diagnóstico cobra una especial importancia.

El diagnóstico en la clínica diaria se hace en base a una correcta exploración clínica en la que se aprecien signos compatibles con un cuadro digestivo y con la realización de los test de diagnóstico rápido disponibles que se basan en la detección de antígeno de coronavirus. Este último procedimiento es el que hemos empleado en el estudio. En concreto, hemos empleado la prueba comercial “Uranotest Parvo-Corona” (UranoVet) que permite el diagnóstico simultáneo de las infecciones por el parvovirus y coronavirus felino, mediante la detección de sus antígenos en heces.

Para la realización de la prueba:

Tomamos con la ayuda de un hisopo de algodón, una muestra de heces que se introduce en un tubo de plástico que proporciona el kit y que contiene el reactivo para la realización de la prueba.

Se mezcla por agitación el reactivo con la muestra de las heces hasta obtener una solución homogénea de la que se depositan 4 gotas de la mezcla en el pocillo que tiene el kit. Tras 5-10 minutos se procede a la lectura del resultado encontrándose un valor positivo si se aprecian dos líneas rosadas en la placa del test o negativo si solo se aprecia la línea control.

La sensibilidad establecida por el fabricante (Urano) es del 93.1 % y la especificidad es del 97.5 %.

3.6.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR CALICIVIRUS Y HERPESVIRUS FELINO

Para el diagnóstico de las infecciones por herpesvirus y calicivirus, no se disponen de técnicas de diagnóstico rápido en la clínica diaria, por lo que se ha optado por un diagnóstico clínico, basado en la identificación de signos clínicos y lesiones compatibles con estas infecciones. El hecho de que ambas presentes, en la mayoría de los casos, lesiones y síntomas semejantes ha sido el motivo de que no hayamos diferenciado las infecciones por estos virus, y los animales se hayan clasificado como “infectados por herpesvirus/coronavirus”.

Los signos clínicos que se han tenido en cuenta han sido:

- Rinotraqueitis más o menos grave, con secreción nasal mucopurulenta, dificultad respiratoria, anosmia y anorexia derivada del proceso (Figura 3.6.1A)
- Gingivostomatitis, con hiperplasia de la mucosa gingival que puede cursar con sangrado de la encía (Figura 3.6.1B)
- Úlceras en la lengua y el paladar (Figura 3.6.1C)
- Síntomas oculares, caracterizados por una blefaroconjuntivitis (Fig 3.6.2), con secreción ocular mucopurulenta y blefaroespasmo, que puede derivar en úlcera corneal. Si las úlceras eran de tipo dendrítico, se suelen asociar más a la infección por herpesvirus felino.

(Figura 3.6.1A): Imagen de rinotraqueitis grave en un gatito joven. (Foto: B. Unzeta)

(Figura 3.6.1 B y C): Imagen de gingivostomatitis y úlceras en lengua y paladar. En la Figura C se muestra la existencia de un síndrome de resorción odontoclástica felina. El diagnóstico más probable es una coinfección de calicivirus y herpesvirus felino (Fotos: B. Unzeta)

(Figura 3.6.2): Cuadro de rinotraqueitis severa y blefarokonjuntivitis con el desarrollo de una úlcera dendrítica. El diagnóstico realizado es de una coinfección de Herpesvirus felino y calicivirus felino (Foto: B. Unzeta)

3.7.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los datos obtenidos fueron recogidos, a partir de las fichas, en una hoja de cálculo del programa Excel (Microsoft), desde donde fueron exportados, para su análisis estadístico al software correspondiente. Todos los gráficos se han realizado empleando este mismo programa. Todos los datos fueron sometidos a análisis de contrastación de hipótesis y comparación de proporciones mediante la prueba de comparación de frecuencias de chi-cuadrado, para un nivel de significación del 95%. Todos los cálculos se realizaron empleando el paquete estadístico SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU, versión 9.1), con el procedimiento FREQ de dicho paquete.

Para el cálculo de los valores de prevalencia aparente y real, se se empleó el programa informático Win Episcopo Ver. 2.0

(<http://www.clive.ac.uk/cliveCatalogueItem.asp?id=B6BC9009-C10F-4393-A22D-48f436516ACA>), con un nivel de confianza del 95 %.

4.- RESULTADOS

4.1-DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA

4.1.a.- Determinación de la prevalencia aparente:

En el conjunto de 296 gatos analizados, se han encontrado signos de infección, con las técnicas empleadas, en un total de **192 animales (64,86´%)**, habiéndose detectado animales positivos a todas las enfermedades evaluadas. En algunas ocasiones, había infecciones mixtas.

Cuando se analiza la distribución de los animales según la presencia de infección, se han observado diferencias en el número de individuos positivos:

- Leucemia felina (FeLV): 13 animales
- Inmunodeficiencia felina (FIV): 19 animales
- Panleucopenia felina (VPF): 16 gatos
- Coronavirus felino (FCoV): 7 animales
- Herpesvirus/coronavirus: 152 gatos

En la figura 4.1., se muestran las prevalencias aparentes obtenidas con las pruebas de diagnóstico empleadas

Figura 4.1: Prevalencia aparente para cada una de las enfermedades en los 296 animales analizados.

Cuando se realiza la comparación de prevalencias, se observa que la prevalencia frente a herpesvirus/coronavirus es significativamente superior ($p < 0,001$) que frente al resto de agentes. Asimismo, se han observado diferencias significativas entre la prevalencia frente a FIV y FeLV ($p < 0,05$) y FIV y FeLV frente a FCoV ($p < 0,05$), siendo siempre superiores los valores de inmunodeficiencia felina. En el resto de infecciones, no se han encontrado diferencias significativas.

4.1.b.- Determinación de la prevalencia real

Para el cálculo de la prevalencia real se ha tenido en cuenta los valores de sensibilidad y especificidad proporcionados por las casas comerciales de los kits diagnósticos, que se muestran a continuación (Tabla 4.1):

	Sensibilidad	Especificidad
FeLV	98,6%	98,2%
FIV	93,5%	99%
VPF	99%	98%
FCoV	93,1%	97,5%

Tabla 4.1.: Valores de sensibilidad y especificidad para las técnicas diagnósticas empleadas, proporcionados por las respectivas casa comerciales (ver material y métodos).

El cálculo de la prevalencia real se llevó a cabo empleando la siguiente fórmula:

$$\text{PREVALENCIA REAL} = \text{Prevalencia aparente} + \frac{\text{Especif.} - 1}{\text{Especif.} + \text{Sensib.} - 1}$$

En el caso de las infecciones por herpesvirus/coronavirus, no se calculó la prevalencia real, al haberse realizado el diagnóstico tomando como referencia la presencia de signos

clínicos característicos, y no disponerse de valores de sensibilidad y especificidad para el mismo.

Los valores de prevalencia real obtenidos se muestran en la figura 4.2.:

Figurar 4.2.: Datos de prevalencia real

En la prevalencia real, se observan diferencias estadísticamente significativas entre todas las enfermedades y la infección por coronavirus felino ($p < 0,05$). Entre el resto de procesos, no hay diferencias.

4.2.- DISTRIBUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES SEGÚN LA COLONIA DE ORIGEN DE LOS ANIMALES

4.2.1.- Número total de animales infectados

Cuando se analizó la distribución de los animales con algún signo de infección en función de la colonia de origen, el número de gatos positivos en cada una de ellas se muestra en la Tabla 3.2. Sólo se ha tenido en cuenta el número de animales con signos de infección, independientemente de que hubiera más de un agente implicado.

	Nº de gatos positivos a cualquier infección	% del total de gatos de la colonia
Entrevías	33	61,11
Vallecas	37	68,51
Parque del Buen Retiro	57	75
Cementerio Sacramental	65	58,03
TOTAL	192	

Tabla 4.2.: Distribución de animales con signos de infección en las colonias analizadas

El porcentaje de animales positivos se muestra en la siguiente figura (Fig. 4.3.):

Figura 4.3.: Porcentaje de animales con signos de infección según la colonia de origen de los gatos.

Cuando se analizan las posibles diferencias en cuanto a la tasa de infección según las colonias, únicamente se han encontrado diferencias significativas ($p < 0,05$) entre las colonias del Parque del Buen Retiro y el Cementerio de la Sacramental. Entre el resto, las tasas de infección serían similares.

4.2.2.- Prevalencia de las diferentes infecciones

En la siguiente tabla (Tabla 4.3.) se muestra el número de animales infectados con cada uno de los agentes estudiados, según la colonia de origen de los gatos.

	FeLV (%)	FIV (%)	VPF (%)	FCoV (%)	Herpes/Calicivirus (%)	TOTAL
Entrevías	3 (5,55%)	4 (7,4%)	2 (3,7%)	2 (3,7%)	26 (48,14%)	37
Vallecas	3 (5,55%)	5 (9,25%)	4 (7,41%)	1 (1,85%)	27 (50%)	40
Parque Buen Retiro	5 (6,57%)	5 (6,57%)	5 (6,58%)	2 (2,63%)	42 (55,26%)	59
Cementerio Sacramental	2 (1,78%)	5 (4,46%)	5 (4,46%)	2 (1,78%)	57 (50,89%)	71

Tabla 4.3.- Distribución del número de animales positivos a cada infección según la colonia de origen. %: porcentaje.

En la siguiente gráfica (Fig. 4.4.) se muestra la distribución del porcentaje de animales infectados por los distintos agentes, según la colonia de origen

Figura 4.4.- Distribución del porcentaje de animales positivos a cada infección según la colonia de origen.

Cuando se ha realizado la comparación de frecuencias para cada infección, según las colonias, no se han encontrado diferencias significativas para ninguna de las infecciones, según la colonia de origen. Por lo tanto, las tasas de infección de cada enfermedad serían semejantes en los cuatro grupos de gatos.

4.3.- DISTRIBUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES SEGÚN LA EDAD DE LOS ANIMALES

4.3.1.- Número total de animales infectados

Del total de 192 animales en los que se detectó algún tipo de infección (una o varias), 131 (73,59%) eran gatos adultos, mientras que 61 (51,69%) eran cachorros jóvenes (Fig. 4.5).

Fig 4.5.: Porcentaje de gatos con signos de infección, según su edad

La presencia de infecciones es significativamente más elevada ($p < 0,005$) en gatos adultos (73,59%) que en jóvenes (51,69%).

4.3.2.- Prevalencia de las diferentes infecciones

En la siguiente tabla (Tabla 4.4.), se muestra el número de gatos positivos a cada uno de los agentes estudiados, según su edad en el momento de la toma de muestras

	FeLV (%)	FIV (%)	VPF (%)	FCoV (%)	Herpes/Calicivirus (%)	TOTAL
Jóvenes	0	5 (4,23%)	4 (3,38%)	5 (4,23%)	50 (42,37%)	64
Adultos	13 (7,3%)	14 (7,8%)	12 (6,74%)	2 (1,12%)	102 (57,3%)	143

Tabla 4.4.: Distribución del número de gatos positivos a cada infección según su edad.

=: porcentaje

En la siguiente figura (Fig. 4.6) se muestra el porcentaje de gatos infectados por cada agente según su edad.

Fig 4.6: Prevalencia de los distintos agentes estudiados según la edad de los animales.

Como se observa en dicha gráfica, el porcentaje de animales positivos al FeLV es significativamente mayor ($p < 0,001$) en individuos adultos que en jóvenes. Lo mismo sucede en el caso de las infecciones por herpesvirus/coronavirus, cuya tasa es significativamente superior ($p < 0,05$) en gatos adultos. Sin embargo, la infección por FCoV presenta porcentajes significativamente superiores ($p < 0,05$) en los gatos jóvenes que en los adultos. En los otros dos agentes estudiados, las diferencias observadas no han sido significativas.

4.4.- DISTRIBUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES SEGÚN EL SEXO DE LOS ANIMALES

4.4.1.- Número total de animales infectados

Del total de 192 gatos que mostraron algún signo de infección, 81 (60,9%) eran hembras, mientras que los 111 restantes (68,09%) eran machos (Fig. 4.7).

Fig 4.7.: Porcentaje de gatos positivos a cualquier tipo de infección según su edad.

A pesar de que entre los machos en porcentaje de animales con signos de infección era superior a las hembras, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

4.4.2.- Prevalencia de las diferentes infecciones

En la siguiente tabla (Tabla 4.5) se muestra el número de animales positivo a cada una de las infecciones valoradas, según su sexo.

	FeLV (%)	FIV (%)	VPF (%)	FCoV (%)	Herpes/Calicivirus (%)	TOTAL
Hembras	7 (5,26%)	10 (7,52%)	9 (6,76%)	4 (3%)	59 (44,37%)	89
Machos	6 (3,68%)	9 (5,52%)	7 (4,29%)	3 (1,84%)	93 (57,05%)	143

Tabla 4.5.: Distribución del número de gatos positivos a cada infección según su sexo. %: porcentaje

Aunque se observan diferencias en la tasa de infección según la edad, tras su análisis estadístico únicamente se encontraron diferencias significativas en las infecciones por herpesvirus/calicivirus, que afectaban a un porcentaje mayor de animales machos que hembras.

4.5.- DETECCION DE INFECCIONES CONCOMITANTES

Del total de 192 animales con signos de infección, en 10 de ellos se pudo demostrar la presencia de más de un agente infeccioso, bien por las pruebas serológicas o antigénicas empleadas, o por los signos clínicos.

Dos gatos fueron positivos a FeLV y FIV. En ambos casos eran gatos adultos, provenientes de las colonias de Vallecas y del Parque del Buen Retiro respectivamente. Uno era un gato macho y la otra una hembra.

Además, en otros 13 casos, se observaron lesiones compatibles con la infección por herpesvirus/calicivirus y otros agentes. En concreto, 5 de estos animales eran positivos a FeLV. Se trataba de 3 hembras y 2 machos, todos ellos adultos, provenían de las colonias de Entrevías (un gato), Vallecas (2 animales) y el Cementerio de la Sacramental (2 gatos). Los otros 8 gatos restantes eran positivos a FIV. Se trataba de 5 animales adultos y 3 cachorros, procedentes de la colonia del Cementerio de la Sacramental (4 gatos), Entrevías (2 animales) y del Parque del Buen Retiro (un gato). De ellos, 4 eran machos y otras tantas hembras.

Es de destacar que ninguno de los gatos positivos a VPF o FCoV presentaron otra infección asociada (ni FeLV, FIV o herpesvirus/calicivirus).

4.6.- VALORACIÓN DE LA PRESENCIA DE FIEBRE EN RELACIÓN CON LA INFECCIÓN

4.6.1.- Número total de animales con fiebre

Del total de 296 gatos examinados en este trabajo, 81 (27,36%) mostraron temperaturas corporales superiores a los 39,5 °C, considerándose que mostraban fiebre.

Cuando se analiza la presencia de fiebre en relación con la existencia de signos de infección, se observa que 77 animales de los 192 infectados (40,10%) presentaban fiebre, que se observaba en 15 (14,42%) de los no infectados (Fig. 4.8.).

Fig. 4.8.: Porcentaje de animales que mostraban fiebre según mostraran signos de infección.

Como se aprecia, el número de gatos que presenta fiebre es más elevado entre aquellos que mostraban signos de infección, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

4.6.2.- Presencia de fiebre según el tipo de infección

Cuando se valora la relación entre la presencia de fiebre y los distintos tipos de agentes infecciosos valorados, mediante la prueba de chi-cuadrado, únicamente existe una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre infección y animales con fiebre en los portadores del parvovirus felino (VPF) y el coronavirus (FCoV).

A continuación (Tabla 4.6.) se muestra el número animales que presentaban fiebre, según el tipo de infección que mostraban.

	FeLV (%)	FIV (%)	VPF (%)	FCoV (%)	Herpes/Calicivirus (%)	Sin infección	TOTAL
Fiebre	7 (41,18%)	3 (27,3%)	11 (68,75%)	6 (85,71%)	35 (34%)	15 (14,42%)	77

Tabla 4.6. Distribución de los animales que mostraron fiebre según el tipo de infección.

%; porcentaje.

En la siguiente figura (Fig. 4.9) se representa el porcentaje de gatos con fiebre dentro de cada grupo de infección

Fig. 4.9.: Porcentaje de animales con fiebre dentro de cada tipo de infección.

Al realizar la comparación de proporciones, se observa que la proporción de gatos infectados por el virus de la panleucopenia felina o el coronavirus que tienen fiebre es significativamente superior ($p < 0,05$) que cualquiera de los otros grupos. Sin embargo, no se observan diferencias significativas entre el porcentaje de animales con fiebre infectados por cualquiera de los otros virus entre sí, o con el grupo de gatos sin infectar, que es el que presenta un porcentaje de animales con fiebre menor. Entre los gatos infectados por VPF o FCoV, a pesar de que entre los gatos con coronavirus el número de los mismos que tienen fiebre es superior, las diferencias no son estadísticamente significativas.

Si además, en el grupo de los gatos infectados por FeLV o FIV se eliminan aquellos animales que también tenían signos de infección por herpesvirus/coronavirus, el número de animales con fiebre pasa de 7 a 1 (5,88%) en el caso de la leucemia, y 3 a 1 (9%) en los gatos infectados con FIV (Fig. 4.10), con lo que las diferencias son más evidentes.

Fig. 4.10: Porcentaje de animales con fiebre según el tipo de infección, eliminando los gatos positivos a herpesvirus/calicivirus y a FeLV o FIV.

Los dos gatos que eran positivos a FeLV y FIV de forma simultánea, no presentaron fiebre. Sin embargo, cuando la infección concomitante era entre herpesvirus/calicivirus o FeLV, 6 de los 8 (75%) presentaban fiebre, y 2 de los 5 (40%) de los que también estaban infectados por FIV.

4.7.- VALORACIÓN DE SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

Como ya se ha indicado en el capítulo de material y métodos, el diagnóstico de la infección por herpesvirus/calicivirus se llevó a cabo mediante la exploración clínica y el examen de las lesiones presentes en la cavidad oral, vías respiratorias altas y ojos. Además, a todos los animales examinados, se les realizó una exploración clínica minuciosa en búsqueda de otros signos clínicos.

4.7.1.- Descripción de los signos clínicos y lesiones encontradas

A continuación se describen las principales características de aquellas lesiones o procesos diagnosticados en los animales estudiados.

Rinotraqueitis (Fig. 4.11): se aprecia un cuadro inflamatorio de vías respiratorias altas que en ocasiones puede evolucionar, y así lo constatamos en nuestro estudio, hacia una afectación de vías respiratorias profundas. Inicialmente, se observa la existencia de una secreción seromucosa a nivel de las narinas junto con estornudos y toses esporádicas, así como un decaimiento leve. En otros animales, con un cuadro clínico más avanzado, la secreción nasal, pasaba de seromucosa a mucopurulenta asociado a una marcada dificultad respiratoria caracterizada por una auscultación pulmonar con roncus y sibilancias. En estos casos los nódulos linfáticos submandibulares se aprecian, a la palpación, aumentados de tamaño de forma leve o moderada.

Fig. 4.11: Animal afectado de rinotraqueítis. Se aprecia la abundante secreción serohemorrágica en la zona de las narinas en un gato con diagnóstico clínico compatible con infección por herpesvirus y calicivirus felino. (Foto: B Unzeta)

Gingivoestomatitis (Fig. 4.12 y 4.3): Se observa la inflamación de todo el tejido gingival, mostrando unas encías eritematosas, inflamadas, en la mayoría de las ocasiones hiperplásicas y sangrantes. También aparecen en numerosas ocasiones úlceras en todo el tejido palatogloso que provocan un intenso dolor, por lo que uno de los principales signos clínicos externos, ya detectable incluso en la propia colonia al aire libre, es la anorexia marcada, el adelgazamiento, la disfagia y el babeo continuo.

Fig. 4.12 (izqda.) y 4.13 (dcha). Se observa una gingivostomatitis grave con eritema y sangrado espontáneo de las encías (4.12), así como úlceras en lengua (4.13) en dos gatos con un diagnóstico presuntivo de calicivirus felino. (Foto: B Unzeta)

Síndrome de resorción odontoclástica (FORL) (Fig. 4.14): En algunos animales, siempre asociado a la gingivostomatitis, se pudo diagnosticar un síndrome de resorción odontoclástica (FORL), con afectación en primer lugar de molares y premolares y finalmente colmillos e incisivos. A la exploración se observa que en algunas piezas dentales la corona se encuentra afectada en mayor o menor medida, apreciándose una lisis de la estructura de la misma, y una gran inflamación del tejido gingival circundante que puede aparecer retraído.

Fig. 4.14: Imagen de un FORL (Síndrome de resorción odontoclástica felino), donde se observa la retracción gingival y la lisis de la corona dentaria (Foto: B Unzeta).

Blefarokonjuntivitis (Figs 4.5 y 4.16): Junto con la rinotraqueítis y la gingivostomatitis, ha sido uno de los cuadros clínicos más frecuentemente diagnosticado. Cursa con una inflamación del tejido conjuntival y párpados que se asocia a una secreción ocular seromucosa. Esto provoca un intenso dolor en el paciente por lo que cuando los gatos aún se encuentran al aire libre y no han sido capturados para ser traídos a la clínica, lo que se aprecia es un cuadro de fotofobia y blefaroespasmos más o menos marcado, con abundante secreción más o menos densa. En cuadros más avanzados, son frecuentes las úlceras corneales y más específicamente, las úlceras dendríticas que afectan a las capas más profundas de la córnea.

Fig. 4.15 (izqda.) y 4.16 (dcha): Blefarokonjuntivitis grave en dos gatos con un diagnóstico presuntivo de herpesvirus felino. Se aprecia la abundante descarga mucopurulenta (4.15) y el blefaroespasmos (4.16) (Foto: B Unzeta).

Dermatofitosis (Fig. 4.17): El signo más evidente es un cuadro de alopecia distribuida por todo el cuerpo, que se suelen ver como pequeños parches, levemente eritematosos pero sin más lesiones dermatológicas asociadas salvo en ocasiones un pequeño collarete epidérmico. A la exploración con lámpara de Wood, en ocasiones se puede apreciar una fluorescencia en verde-azulada muy característica. Al tratarse de una prueba que ofrece en muchas ocasiones un resultado falso negativo, se empleaba como herramienta de confirmación pero no se consideraba útil para la exclusión.

Fig. 4.17: Dermatofitosis con reacción positiva a la lámpara de Wood en un animal infectado por FIV y que presentaba un cuadro de dermatofitosis generalizada. (Foto: B Unzeta)

Diarrea (Fig. 4.18): El diagnóstico se llevaba a cabo mediante la observación de las heces, que presentaban una consistencia variable, desde pastosas a líquidas. Además, en ocasiones, se asociaba un cuadro de deshidratación más o menos grave y pérdida de peso. Estos son los signos clínicos más evidentes con un simple examen visual del paciente si bien cuando son evaluados en profundidad se aprecia un cierto grado de proctitis con eritema y en ocasiones incluso eversión de la mucosa rectal debido a la gran frecuencia o consistencia líquida de las deposiciones. Estas deposiciones de las que podemos encontrar restos a nivel perineal, suelen ir acompañadas en ocasiones de trazas de sangre y moco y generalmente presentan un olor característico por la presencia de sangre.

Fig. 4.18: Diarrea líquida en un gato positivo a panleucopenia felina (VPF). En la imagen se aprecia la intensa proctitis que presentaba el gato y la irritación de la zona perianal. (Foto: B Unzeta)

Deshidratación: Es un signo clínico común a muchos procesos patológicos. Se diagnostica clínicamente al observar en el gato un aspecto pobre del pelo, que está deslucido debido a la falta de acicalamiento. A la palpación se aprecia un pliegue cutáneo retrasado lo que nos permite clasificar el grado de deshidratación entre un 2 y un 6 %. En la exploración de estos animales también podemos encontrar mucosas más secas y hundimiento de los ojos, llegando a encontrar incluso la protrusión de la membrana nictitante o tercer párpado.

Decaimiento (Fig. 4.19): Es un signo clínico asociado a diferentes procesos patológicos y se caracteriza por un estado mental disminuido, una debilidad y una incapacidad para escaparse, lo que supone un comportamiento anormal en los gatos habituados al exterior sin ningún tipo de socialización con humanos.

Fig. 4.19: Decaimiento asociado a un cuadro de deshidratación grave en un animal positivo a coronavirus felino. (Foto: B Unzeta)

Linfoma renal: cuando se llega al diagnóstico de un linfoma renal a través de signos clínicos externos, es porque los signos visibles son los propios de una insuficiencia renal de tipo crónico: deshidratación, anorexia, vómitos esporádicos, adelgazamiento progresivo, mala condición de la piel y el pelo y en fases finales diarrea con sangre y un estado comatoso que puede conducir a la muerte. En nuestro caso, bastó con la realización de una palpación abdominal para poder apreciar fácilmente gracias al estado tan caquéctico del animal, que presentaba una masa de 5 cm de diámetro, rugosa y endurecida en el riñón derecho encontrándose el izquierdo mucho más pequeño y fibrosado. El mal estado del animal, el resultado positivo la infección por FeLV y la exploración general, nos condujo al diagnóstico más que probable de linfoma renal. El diagnóstico se podría haber completado con la realización de pruebas complementarias como una analítica sanguínea que confirme unos parámetros aumentados de urea y creatinina, una ecografía que muestre un contorno irregular de los riñones o bien la presencia de una masa sólida en los riñones, y finalmente mediante la realización de una punción y aspiración con aguja fina (PAAF), como herramienta menos invasiva que la biopsia.

Fibrosarcoma: Es otro tipo de tumor que se encontró en este estudio. Se apreciaron masas duras, más o menos rugosas que aparecían bien delimitadas, pero que en general afectaban al tejido subcutáneo. El diagnóstico ha de confirmarse mediante la realización de una punción y aspiración con aguja fina (PAAF) y en su defecto con una biopsia como técnica más invasiva.

Piometra: La gata presentaba fiebre, pérdida de apetito y decaimiento. Se observaban secreciones vaginales abundantes, de carácter purulento-necrótico, y a la palpación se notaba un incremento de tamaño del útero.

Intoxicación (Fig. 4.20): En este estudio, se diagnosticó este proceso como una sospecha, un animal que mostraba un fallo hepático y renal grave y de presentación aguda. Además, para el diagnóstico se contó con la información proporcionada por las personas que controlan la colonia. En este caso, se existía la sospecha de que algún vecino de la zona había puesto veneno y varios gatos se encontraron muertos. El gato de este estudio apareció con un cuadro de fallo renal, con anuria completa, y fallo hepático, con una marcada ictericia, con una evolución de 24 horas ya que el día anterior había estado jugando y comiendo con las cuidadoras de la colonia. De este modo se concluyó el diagnóstico más probable de intoxicación en ausencia de una prueba toxicológica confirmatoria.

Fig. 4.20: Ictericia marcadamente visible en la mucosa oral en un grave cuadro de intoxicación aguda. (Foto: B Unzeta)

Abscesos en piel (Figs. 4.21): Se observó en un macho entero. La competencia por el territorio en una colonia en la que hay más machos, hace que las peleas entre ellos tanto por los recursos del alimento, como por el territorio o las hembras en celo sean frecuentes. Se observan nodulaciones en la piel, que contienen abundante contenido purulento, que en ocasiones puede fistulizar.

Fig. 4.21: Abscesos cutáneos, ya drenados en un gato macho callejero. Era positivo a la infección por FIV. (Foto: B Unzeta)

4.7.2.- Prevalencia de signos clínicos y lesiones

De los 296 animales examinados, se encontraron signos clínicos o lesiones evidentes en un total de 246 animales (83,1%). Cuando se evaluó la existencia de signos clínicos en relación con la presencia de infección (Fig. 4.22), se observó que el número de animales que los presentaban era significativamente superior ($p < 0,001$) entre aquellos que estaban infectados (182 de 192) frente a los que no lo estaban (64 de 104).

Fig. 4.22: Porcentaje de gatos que presentaban signos clínicos en función de si se hubiera diagnosticado alguna infección en ellos.

A continuación (Tabla 4.7) se presentan todos los signos clínicos y lesiones encontradas, por orden de frecuencia. Como luego se indica en capítulos sucesivos, en ocasiones era frecuente que aparecieran en el mismo animal más de una alteración de forma simultánea.

Alteración	Nº animales (%)
Rinotraqueítis	146 (41,95%)
Diarrea	55 (16,1%)
Gingivoestomatitis	44 (12,65%)
Blefarconjuntivitis	36 (10,34%)
Dermatofitosis	31 (8,95%)
Síndrome de resorción odontoclástica (FORL)	22 (6,32%)
Decaimiento	5 (1,43%)
Deshidratación	2 (0,57%)
Abscesos cutáneos	2 (0,57%)
Intoxicación	1 (0,28%)
Piómetra	1 (0,28%)
Fibrosarcoma	1 (0,28%)
Linfoma renal	1 (0,28%)

Tabla 4.7: Relación de signos clínicos y lesiones observados.

El porcentaje de cada una de las alteraciones encontradas se muestra en la siguiente figura (Fig. 4.23):

Fig. 4.23: Porcentaje de animales que mostraba cada lesión encontrada.

Como se observa, las lesiones más frecuentemente encontradas fueron la rinotraqueitis, seguida de la diarrea. A continuación, destacan la gingivoestomatitis, la blefaroconjuntivitis, la dermatofitosis y el FORL.

4.7.3.- Signos clínicos y lesiones asociados a la infección por el FeLV

De los 13 animales que fueron positivos a la infección por el virus de la leucemia felina, 9 (69,2%) presentaron algún tipo de lesión, mientras que los 4 restantes (30,8%) no presentaban signos clínicos. Dentro del primer grupo, los signos más frecuentemente encontrados fueron rinotraqueitis en 3 animales, gingivoestomatitis junto con FORL y blefaroconjuntivitis en un gato respectivamente, todos ellos considerados como con infección mixta FeLV y herpesvirus/calicivirus. Los cuatro restantes presentaron un linfoma renal, una piómetra, deshidratación y dermatofitos.

En la siguiente figura (Fig. 4.24) se muestra el porcentaje de animales que mostraban cada tipo de alteración, en los 8 animales que no presentaban infección por herpesvirus/calicivirus:

Fig. 4.24: Porcentaje de animales infectados por FeLV que mostraban cada uno de los signos clínicos reseñados.

Destaca el hecho de que la mayor parte de animales no presentaron signos clínicos evidenciados (50%).

4.7.4.- Signos clínicos y lesiones asociados a la infección por el FIV

Del total de 19 animales que fueron positivos a la infección por FIV, 13 (68,42%) mostraron lesiones o signos clínicos, mientras que los 6 restantes (31,58%) no mostraban alteraciones evidenciadas. De los 13 gatos con lesiones, 4 presentaron rinotraqueitis, 3 gingivoestomatitis y FORL, y uno blefaroconjuntivitis, todos ellos signos asociados a la infección por herpesvirus/calicivirus. En los cinco restantes, se observó dermatofitosis en dos de ellos, absceso cutáneo, deshidratación, y un fibrosarcoma en los tres restantes respectivamente.

Si, como en el caso anterior, se prescinde de los animales que mostraron signos de infección por herpesvirus/calicivirus (Fig. 4.25), el porcentaje de gatos que presentaba cada tipo de lesión es el siguiente:

Distribución de los animales infectados por FIV
según los signos clínicos (%)

Fig. 4.25: Porcentaje de animales infectados por FIV que mostraban cada uno de los signos clínicos reseñados.

Al igual que en el caso de las infecciones por FeLV, destaca que más de la mitad de los gatos que sólo estaban infectados por FIV eran asintomáticos ($p<0,05$). Del resto, las infecciones por hongos son las alteraciones más frecuentes.

En el caso de los dos gatos que eran positivos tanto a la infección por FeLV como FIV, uno no mostraba ningún signo clínico, y el otro presentaba una dermatofitosis. De los 8 gatos que mostraban lesiones compatibles con una infección por herpesvirus/calicivirus, no se encontraron otras lesiones distintas de las asociadas a estas infecciones.

4.7.5.- Signos clínicos asociados a la infección por el parvovirus felino

Del total de 16 animales positivos a PVF, todos mostraron signos clínicos. El más frecuente era la diarrea, que se observó en 13 gatos, en uno de los cuales además acompañada de una dermatofitosis. En los tres restantes, solo se apreció decaimiento en el estado general de los animales.

En la siguiente figura (Fig. 4.26) se muestra el porcentaje de gatos que presentaban cada alteración.

Distribución de los animales infectados por VPF según los signos clínicos (%)

Fig. 4.26: Porcentaje de animales infectados por VPF que mostraban cada uno de los signos clínicos reseñados.

El signo clínico más frecuente, de forma significativa ($p < 0,001$) ha sido la diarrea.

4.7.6.- Signos clínicos asociados a la infección por el coronavirus felino

Todos los animales (100%) de los 7 diagnosticados como infectados por FCoV presentaron diarrea.

4.7.7.- Signos clínicos y lesiones asociados a las infecciones por herpesvirus y calicivirus

El diagnóstico de las infecciones por estos dos agentes víricos se hizo tomando en cuenta la presencia de lesiones en los animales examinados.

Un total de 152 gatos de los 296 examinados (51,35%) mostraron lesiones asociadas (Tabla 4.8), distribuidas de la siguiente forma:

Alteración	Nº de gatos afectados (%)
Rinotraqueitis	74 (48,68%)
Rinotraqueitis + Blefaroconjuntivitis	27 (17,76%)
Rinotraqueitis + Gingivoestomatitis + FORL	22 (14,47%)
Rinotraqueitis + Gingivoestomatitis	19 (12,5%)
Blefaroconjuntivitis	7 (4,61%)
Gingivoestomatitis	3 (1,98%)

Tabla 4.8: Distribución de los animales infectados por herpesvirus/calicivirus en función de las lesiones observadas.

En la siguiente figura (Fig. 4.27) se muestra el porcentaje de animales que mostraba cada lesión o combinación de lesiones.

Distribución de los animales infectados por herpesvirus/coronavirus, según los signos clínicos (%)

Fig. 4.27: Porcentaje de animales infectados por herpesvirus/calicivirus que mostraban cada uno de los signos clínicos o lesiones reseñados.

El signo clínico más frecuente ha sido la rinotraqueítis, sola o en combinación de otras lesiones, seguida por la gingivoestomatitis. Destaca que todos los casos de FORL se observaron en asociación con gingivoestomatitis graves.

4.7.8- Signos clínicos y lesiones en animales sin infección confirmada

En un total de 104 animales no se encontraron evidencias laboratoriales o en forma de signos clínicos o lesiones, asociados a los agentes víricos estudiados en este trabajo. Sin embargo, algunos de estos gatos presentaron lesiones. En concreto, se observaron en un total de 64 animales (61,53%), y destacaron los procesos de diarrea en 35 de ellos, seguidos por la dermatofitosis, en 27. En dos animales se observó decaimiento o signos

clínicos de intoxicación, con un fallo hepático agudo, respectivamente. Los 40 animales restantes estaban sanos.

En la siguiente figura (Fig. 4.28) se muestra la distribución porcentual de animales de este grupo, según sus signos clínicos.

Fig. 4.28: Porcentaje de animales sin signos de infección que mostraban cada uno de los signos clínicos o enfermedades reseñados.

En este grupo de animales, destaca el elevado porcentaje de los que muestran diarrea, seguido de la dermatofitosis.

4.7.9.- Relación entre la presencia de diarrea y tipo de infección

La diarrea ha sido uno de los signos clínicos observados con gran frecuencia, en un total de 55 gatos de los 296 examinados (18,6%). De ellos, 35 no mostraron signos de infección. De los 20 restantes, 13 estaban infectados por el VPF y 7 por el FCoV. En la siguiente figura (Fig. 4.29), se muestra el porcentaje de gatos que mostraban diarrea, según el tipo de infección.

Fig 4.29: Porcentaje de gatos que mostraron diarrea, según el tipo de infección.

Los gatos infectados por VPF y FCoV sufren diarreas en un porcentaje significativamente mayor ($p < 0,001$) que el resto de grupos, incluidos los animales sin signos de infección. La diferencia encontrada entre los gatos infectados por VPF y FCoV no es estadísticamente significativa.

4.7.10.- Relación entre la presencia de dermatofitosis y tipo de infección

En un total de 31 gatos de los 296 muestreados (10,47%) se ha diagnosticado dermatofitosis. De ellos, 27 no presentaban signos de infección. En los 4 restantes, dos estaban infectados por el FIV, y el resto por FeLV y VPF respectivamente.

En la siguiente figura (Fig. 4.30) se representa el porcentaje de gatos con dermatofitosis según el tipo de infección.

Aunque se observan diferencias en porcentaje, éstas no son estadísticamente significativas, por lo que los animales infectados con los virus estudiados presentarían un porcentaje semejante de infecciones fúngicas que los gatos sin signos de infección.

5.-DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN

En las sociedades occidentales modernas, el bienestar animales cada vez un aspecto que está cobrando una mayor importancia entre la ciudadanía, creciendo la preocupación por los animales que, en las ciudades, viven sin control. En el caso de los gatos y dado su carácter social, son varias las colonias callejeras de felinos que habitan en todas las ciudades, incluida Madrid. En los últimos años, ha crecido el número de las asociaciones protectoras de animales o de grupos animalistas preocupados por el estado sanitario y el control de estas poblaciones felinas, por lo que también ha aumentado el número de consultas veterinarias de la que son objeto este tipo de animales. El tipo de vida de los gatos en las colonias hace que las enfermedades infecciosas sean un de los principales procesos que les afectan¹ y esta observación empírica ha sido el principal motivo que ha impulsado la realización de este trabajo. Para ello, se ha contado con la colaboración de asociaciones o grupos de personas encargadas del control de estas colonias, que han permitido realizar capturas y llegar a disponer de un número significativo de animales sobre los que poder realizar este tipo de estudios.

Por ello, el objetivo principal de esta Tesis Doctoral ha sido conocer cuál era el nivel de exposición de los gatos callejeros que viven en la calle a los agentes causantes de las principales enfermedades de etiología vírica que afectan a estos animales, partiendo de un planteamiento práctico, de la actividad clínica diaria. Los métodos de diagnóstico que se han empleado son aquellos que se utilizan normalmente en las clínicas de pequeños animales, las pruebas de diagnóstico rápido en sangre y heces, y la exploración clínica. En este sentido, hay que indicar que la metodología empleada se ha demostrado adecuada ya que ha permitido detectar animales positivos a todos los agentes infecciosos evaluados. Por ello, este estudio confirmaría la utilidad que las pruebas de diagnóstico rápido tienen no sólo en la confirmación individual de animales infectados¹⁸ sino que podrían emplearse en estudios más amplios, de carácter epidemiológico, como este trabajo.

El estudio se ha realizado en un total de 296 gatos, tanto jóvenes como adultos, procedentes de 4 colonias situadas en la ciudad de Madrid. Aunque el muestreo no ha sido completamente aleatorio, ya que hay animales que por su comportamiento (agresividad, etc) o por su estado hace que su acceso a los mismos sea difícil. En cualquier

caso, se considera que la muestra analizada sería lo suficientemente representativa para poder extraer conclusiones. Además, se ha procurado que los gatos tuvieran orígenes diferentes, y abarcaran tanto machos como hembras, y adultos o jóvenes. En los apartados correspondientes se presentan los datos pormenorizados, pero en general se observa que la distribución de animales es lo suficientemente homogénea para que el estudio será pertinente. Así por ejemplo, de cada una de las colonias estudiadas se ha estudiado un número de gatos mínimo de 54 en las colonias de Entrevías o Vallecas, hasta los 112 de la colonia del cementerio de la Sacramental. Dentro de cada grupo, aunque había alguna pequeña variación en el sexo o edad de los animales, en general estaban todos los grupos considerados suficientemente representados.

El principal resultado de este trabajo ha puesto en evidencia que un porcentaje alto de los gatos que viven en colonias callejeras presentan signos de estar infectados por agentes víricos. En total, fueron 192, un 64,86% de los animales analizados. Se trata, en nuestra opinión, de una cifra muy elevada, por la escasez de los mismos en este tipo de animales. En cualquier caso, este resultado indicaría la gran importancia que la sanidad llegaría a jugar en la calidad de vida y supervivencia de estos animales, y refuerza la opinión de que es necesario establecer un control sanitario sobre dichos animales, para asegurar su bienestar y disminuir la capacidad de contagio para otros felinos.

Otro resultado destacable es que todas las enfermedades analizadas están presentes en las colonias de gatos estudiadas. Ello confirma la gran importancia y difusión que tienen estas infecciones¹. Además, el hecho de que aparecieran animales positivos en las cuatro colonias de gatos muestreadas apoya este hecho y sugiere que en la ciudad de Madrid estos virus están presentes y muy difundido. Teniendo en cuenta que la transmisión de estos agentes se produce por contacto directo entre gatos o por material contaminado²⁰ indicaría que hay una circulación constante de los virus, de forma que o bien habría un movimiento de animales que permitiría el contagio entre unas zonas u otras, o bien que el contacto de personas con estos animales pudiera permitir la contaminación de ropa, utensilios, etc y actuar como fómites facilitando la transmisión. Aunque no parece muy probable, porque los estudios realizados hasta el momento aunque lo han demostrado, no le otorgan demasiada relevancia, la transmisión a través de pulgas sería posible en algunas de estas enfermedades²². En cualquier caso, y teniendo en cuenta que hay virus, como el

FeLV cuya supervivencia en el ambiente es baja²⁰ pero que en otros como los calicivirus es elevada²¹ y que todos ellos están muy difundidos, no se puede descartar ninguna hipótesis en cuanto a su transmisión, tanto que hubiera movimiento y contacto de gatos entre colonias, como que tuvieran acceso a material infectado. Teniendo en cuenta esta situación, y con el fin de minimizar las posibilidades de contagio, sería necesario incrementar las medidas de bioseguridad cuando se trate con este tipo de animales, precaución de la que deberían ser informado e instruido el personal de las asociaciones o grupos que se encargan de la vigilancia y el control de la colonias callejeras. Cualquier medida higiénica que evite que material que haya estado en contacto con gatos de un grupo sería una actuación mínima a llevar a cabo.

En apoyo a lo señalado anteriormente acerca de la difusión elevada de los agentes analizados, un resultado interesante de este trabajo es que no se han encontrado diferencias significativas en la prevalencia de las 5 enfermedades estudiadas en función de la colonia de origen de los gatos. Es decir, además de que en todas las colonias hayan aparecido gatos positivos a todos los procesos valorados, la tasa de prevalencia ha sido la misma. En un principio, hubiera sido de esperar que se encontraran diferencias según el origen. Es un hecho que se conoce en varias de estas enfermedades de que cuanto mayor sea la densidad de gatos mayor es la prevalencia de las infecciones⁴ o que una vez que un virus se ha introducido en una población, si circulación interna fuera más intensa. A la luz de nuestros resultados, se puede presentar la hipótesis de que, por una parte, la circulación de los agentes víricos estudiados presentaría niveles similares en la población felina callejera, sin grandes diferencias entre las zonas de la ciudad y, por otro lado, que las condiciones de cada una de las colonias serían bastante similares en aquellos aspectos como hacinamiento, condiciones higiénicas, etc que pudieran influir en que un agente infeccioso proliferara más que otro. En todo caso, la información que nos proporciona este estudio es importante para conocer cuál sería la probabilidad de que un gato estuviera infectado, que a priori sería la misma independientemente de su origen, lo cual puede tener su relevancia especialmente cuando los gatos se capturan para ser dados en adopción, de forma que no habría colonias o grupos de gatos más “sanos” o “enfermos” que otros.

En cuanto al efecto de la edad de los animales infectados con respecto a la mayor presencia de infección, se han encontrado diferencias significativas de manera que serían más frecuentes en animales adultos. Posiblemente esta diferencia en la edad, la ocasiona sobre todo el elevado número de gatos con lesiones características de infecciones por herpesvirus/calicivirus que son más numerosas en animales adultos en este estudio, algo que ya se ha señalado previamente por otros autores²³. En cualquier caso, de este resultado se podría deber a que posiblemente los animales jóvenes han estado aún menos expuestos al contacto con agentes víricos que los adultos.

No se han encontrado diferencias significativas en el porcentaje de animales infectados en relación con el sexo. Este resultado era esperado ya que en ninguna de las enfermedades objeto de estudio se ha descrito que haya una mayor predisposición ligada al sexo. Sin embargo, sí que se ha señalado que algunas infecciones como FIV o FeLV sí serían más prevalentes en machos que en hembras⁵ debido a las diferencias en el comportamiento, de forma que los machos al tener actitudes más agresivas en determinados momentos (hembras en celo, etc), podrían pelearse y morder a otros animales y con ello incrementar la posibilidades de contagio. En este estudio no se ha dado esta circunstancia, ya que no se han encontrado diferencias. Es cierto que el número de animales positivos (19 y 13 para FIV o leucemia respectivamente) era bajo, y no se puede descartar que si la población de estudio hubiera sido mayor, pudieran haberse encontrado diferencias. Por otra parte, es perfectamente posible que no las haya, y que en gatos callejeros todos los animales se vean expuestos por igual a pelear o actitudes agresivas, por acceso a la comida, etc y no solamente los machos.

En cuanto a la raza, no se han podido valorar posibles diferencias porque todos los gatos estudiados pertenecían eran de la misma raza, Común Europea. Sin embargo, tampoco eran de esperar grandes variaciones ya que se considera que en estas enfermedades no hay una predisposición racial como tal, y si la hay se debe a los comportamientos y hábitats que ocupan las distintas razas, de forma que los gatos de razas puras raramente forman parte de las colonias, y en ellos la prevalencia de enfermedades infecciosas sería inferior.

En este trabajo también se han valorado las repercusiones clínicas que pudieran tener las infecciones, en forma de la presentación de fiebre como de la aparición de casos clínicos. Cuando se han analizado estos dos parámetros de forma general, se han encontrado diferencias significativas de forma que el porcentaje de los animales con fiebre y signos clínicos, era superior entre los que mostraban signos de infección. Este hallazgo sería un indicador de la gran importancia que la presencia de estas infecciones tiene para el estado de salud de los animales. Entre el grupo de los gatos sin signos de infección también se han encontrado animales que mostraban fiebre y otros signos clínicos, especialmente diarrea. Es un hecho conocido en medicina felina que existen muchas otras causas, además de los procesos infecciosos, que pueden provocar diarrea²⁴ o incluso fiebre. Tampoco se puede descartar que estos animales estuvieran sufriendo otra infección diferente de las estudiadas en este trabajo. Por otra parte, alguna de las enfermedades evaluadas como leucemia o inmunodeficiencia⁸ suelen ser asintomáticas en muchos de sus periodos. En cualquier caso, el hecho de que entre los gatos infectados haya una mayor presentación de signos clínicos apoyaría lo ya manifestado anteriormente de la necesidad de controlar estas infecciones en las colonias callejeras, para así mejorar el bienestar de los animales.

Como ya se ha indicado, se han encontrado animales positivos a todas las enfermedades analizadas, pero se ha demostrado que existen diferencias en sus prevalencias. La infección más extendida ha sido la debida a herpesvirus/calicivirus (51,35% de los gatos estudiados), seguido a más distancia por el resto de agentes, con un 6,42% de los gatos portadores de FIV, el 5,41% de parvovirus felino, 4,39% positivos a FeLV y 2,3% a coronavirus. Atendiendo al estudio estadístico, no habría diferencias entre las prevalencias, tanto aparentes como reales, de FeLV y VPF, que serían inferiores a las de FIV y superiores a FeCoV. Llama la atención la elevada prevalencia de herpesvirus/calicivirus, que la convierte en la principal enfermedad diagnosticada, hecho ya señalado por otros autores²⁵. Hay que tener en cuenta que en este caso, el diagnóstico ha sido clínico, por lo que es posible que en algunos animales las lesiones encontradas no fueran debidas a estos virus. Este tipo de diagnóstico es el que se emplea de forma habitual en la actividad clínica, debido a la falta de pruebas diagnósticas eficaces y a que no son infecciones con elevada mortalidad²⁶. Sin embargo, las lesiones definidas como características se ha señalado que son bastante específicas de estas infecciones²⁷ aunque

puede ser difícil diferenciar entre ambos agentes²⁸ por lo que se ha optado por no diferenciarlas e incluir todos los animales que las presentaban como sospechosos de estar infectados por herpesvirus, coronavirus o por ambos. Por otra parte, también debe considerarse la posibilidad de que, al estar el diagnóstico basado exclusivamente en los signos clínicos, es posible que algunos animales con infecciones recientes, no se hayan detectado. Aún teniendo en cuenta todas estas consideraciones, estos resultados indicarían que estos agentes infecciosos, sin ninguna duda, serían los más prevalentes entre los gatos callejeros de las colonias estudiadas de Madrid.

La prevalencia de la infección por el resto de agentes etiológicos se ha valorado mediante pruebas de diagnóstico rápido, basadas en la detección de anticuerpos en suero en el caso de FeLV y FIV, o de detección de antígeno vírico en heces (VPF y FCoV). En todos los casos se trata de pruebas ya validadas y de uso amplio en la actividad clínica diaria, a las que se les ha otorgado valores elevados de sensibilidad y especificidad. Por ello, se considera que los resultados de este estudio serían fiables desde el punto de vista de la técnica usada, pudiendo aparecer falsos positivos o negativos –que se discutirán posteriormente- más debidos a la propia biología de la enfermedad que a la técnica empleada. De todas formas, es posible que si se hubieran empleado además otras técnicas más sensibles o específicas (otro tipo de ELISAs, pruebas de PCR, etc) hubiéramos obtenido otros resultados posiblemente más cercanos a la realidad. Sin embargo, el objetivo de este estudio ha sido el emplear técnicas asequibles en la actividad clínica diaria, tanto por su facilidad de ejecución como coste, y que fueran lo suficientemente sensibles y específicas.

Como ya se ha señalado, la infección por herpesvirus/calicivirus ha sido la más prevalente en todas las colonias, con una prevalencia del 51,35%, oscilando entre el 48,14% en la colonia de Entrevías y el 55,26% en el Parque del Buen Retiro. Estas cifras no son sorprendentes ya que para estas infecciones se citan niveles de prevalencia muy elevados, especialmente en gatos que viven en grupo, habiéndose ofrecido datos, según los estudios, que irían desde el 10-25%, pasando por un 40% o incluso en algún caso hasta el 90% de los gatos de la colonia²⁸. Además, se cita que la prevalencia estaría directamente relacionada con la densidad de gatos de la colonia²⁵. Teniendo todo esto en cuenta, la prevalencia encontrada estaría en rangos altos. En el caso de las colonias estudiadas, no

se conoce el número de gatos que forman cada una de ellas, pero a la vista de que no hay diferencias significativas en la prevalencia de estas enfermedades, se puede presuponer que tendrían tamaños similares.

El motivo de esta gran difusión posiblemente se encuentre en el propio carácter de esta infección. Por una parte, tanto el herpesvirus como el calicivirus son altamente contagiosos, tanto de animal a animal, como a través de material, comida, etc, que quede impregnado con sus secreciones, siendo además virus muy resistentes en el medio ambiente²⁰. Todo ello haría que, al haber un animal infectado, la posibilidad de contagio entre sus compañeros sea alta. Pero además, se trata de una infección grave pero raramente mortal por sí sola²¹ siendo la mayor parte de casos de fallecimientos debidos a complicaciones asociados a infecciones bacterianas secundarias. Además, son infecciones de carácter crónico de manera que los animales infectados pueden presentar lesiones durante largo tiempo¹⁸. Todo esto haría que esos animales ya contagiados, con lesiones en la boca, estarían eliminado virus de forma continuada en su zona de hábitat normal, y esto lo harían durante largo tiempo; facilitando el contagio. Además, a diferencia de otros procesos, el hecho de que la mortalidad sea baja, hace que el número de animales infectados sea alto y creciente en la colonia, como se ha puesto de manifiesto en este estudio. Confirmando todos estos datos, se encuentra el resultado de nuestro trabajo que encuentra una diferencia significativa en la prevalencia en relación con la edad, de forma que los adultos estas infecciones están más presentes que en los jóvenes. El hecho de que se haya hecho un diagnóstico exclusivamente clínico hace que no se hayan detectado a los infectados que aún no hayan desarrollado lesiones, y el carácter crónico y no letal de la infección, ocasiona que haya un buen número de animales adultos infectados.

Cuando se han valorado la existencia de signos clínicos, se ha encontrado que un 34% de los gatos considerados infectados por herpesvirus/coronavirus tendrían fiebre. No supone un porcentaje muy elevado, y además no se han encontrado diferencias significativas con los animales no infectados. Por ello, se puede deducir que la fiebre no sería un signo relevante asociado a la infección por estos virus. Este hecho ya ha sido previamente referido, de forma que se ha señalado que cuando los gatos tienen fiebre se debería más a la existencia de infecciones bacterianas asociadas más que a la infección vírica por sí

sola¹¹. Este último aspecto no ha sido valorado en este estudio, así que no se puede ni afirmar ni negar que ese 34% de gatos con fiebre, infectados por estos virus, no tuvieran infecciones bacterianas secundarias.

En cuanto a las lesiones y signos clínicos asociados a estas infecciones víricas, los encontrados más frecuentemente han sido la rinotraqueitis, en más del 75% de los gatos considerados infectados, seguido por la gingivostomatitis y la blefaroconjuntivitis. En más de un 42% de los gatos aparecían combinaciones de estas alteraciones. Estas lesiones son las consideradas características de estos virus¹⁶. El hecho de que la rinotraqueitis o la blefaroconjuntivitis se hayan considerado como más relacionadas con las infecciones por herpesvirus¹⁷ podría habernos llevado a diferenciar este agente de forma diferenciada. Si así lo hubiera sido, sería el más prevalente, porque estos procesos, de forma individual o combinada, se han encontrado en más del 60% de los animales. Sin embargo, el calicivirus, aunque menos frecuentemente, también puede estar implicado en la producción de lesiones similares²⁸ por lo que se ha optado por valorarlos de forma conjunta. La gingivostomatitis ha sido la segunda lesión más comúnmente encontrada. Esta alteración se considera típica de calicivirus²⁵ pero también se ha señalado la participación de herpesvirus en ellas²³. Aunque en este estudio no se ha hecho una valoración de su gravedad, algunos de los casos mostraban lesiones muy avanzadas, afectando a zonas amplias de la cavidad oral. Eran lesiones de carácter ulcerativo y necrótico, lo que se debería a la acción necrotizante de estos virus en las células que infectan²⁰. Estas lesiones se asocian a intenso dolor y a la mayor propensión a que sucedan infecciones bacterianas secundarias²⁸, lo que aunque no produzcan la muerte, si que producen un deterioro progresivo de la calidad de vida del gato, que tendrá dificultades a la hora de comer o en sus actitudes de acicalamiento habituales²⁸.

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que existen otros agentes, como *Chlamydomphila felis* o *Bordetella bronchyseptica* que pueden provocar lesiones semejantes²⁸, especialmente en las vías respiratorias altas, como a la rinotraqueitis o blefaroconjuntivitis encontradas en este estudio. Como no se ha realizado un diagnóstico etiológico de las mismas, a pesar de ser típicas de infecciones víricas, no se puede descartar la participación de otros agentes.

Mención especial merece la aparición de un total de 22 casos que presentaban lesiones compatibles con el “Síndrome de resorción odontoclástica felino” o FORL. Este es un proceso grave que cursa con necrosis de la corona dentaria por acción directa de los odontoclastos²⁹. Es una enfermedad limitante, porque dificulta la masticación a los animales y cuyo único tratamiento es la extracción de las piezas dentarias³⁰. Entre las causas del FORL, el hecho de que sea muy frecuente en gatos de edad avanzada ha propuesto que los fenómenos degenerativos seniles puedan ser la causa³¹ pero también se ha considerado que pueden ser el resultado de procesos inflamatorios locales en la encía asociados a múltiples causas como depósitos de sarro, etc, incluyendo los agentes víricos³³. Los resultados de nuestro trabajo, donde los casos de FORL sólo fueron diagnosticados en el grupo de animales infectados por herpesvirus/coronavirus junto con el hecho de que sólo aparecían en animales que tenían además rinotraqueítis y gingivoestomatitis, apoyarían esta última hipótesis, o al menos hacen pensar que las infecciones por herpesvirus/coronavirus serían una importante causa de FORL. En estos casos, las gingivoestomatitis eran las típicamente asociadas a infecciones por estos virus, con inflamación de la encía, y seguramente fueron la causa de la necrosis de las piezas dentarias. Para ello, se ha sugerido que las citoquinas liberadas durante la respuesta inflamatoria serían las responsables de la activación de los osteoclastos²⁹ causantes de la resorción del tejido dentario.

El segundo grupo de agentes infecciosos más prevalentes, con un 6,42% de gatos positivos a FIV y un 4,39% de positivos a FeLV. El virus de inmunodeficiencia y la leucemia felina son las principales enfermedades retrovirales de mayor morbilidad y mortalidad en los felinos. Tienen una distribución mundial¹ en gatos tanto callejeros como gatos que no tienen acceso al exterior. El conocimiento de la presencia de estos virus fue a motivación inicial de realizar este trabajo, confirmándose su presencia, aunque en niveles bajos. En los estudios disponibles hasta ahora en el territorio de Madrid¹² se han ofrecido cifras de seroprevalencia para FeLV del 10 %-20 % y para FIV del 4 % -12 % lo que coincide con otros estudios realizados en otros países europeos como Italia³, Francia¹¹, Canadá o Alemania⁴ aunque en otros estudios como los realizados en Sídney ofrecían una prevalencia para FeLV de 2 %, o en Noruega con una prevalencia para FeLV del 1.2 %, o en Suiza¹³ una prevalencia de FIV de 0.7 %. En nuestro caso, los rangos obtenidos se encontrarían en la zona media-alta, según los trabajos. En cualquier caso, a

la vista de lo que se ha encontrado en estos estudios, son cifras preocupantes. Estas diferencias de prevalencia según lo estudios⁸ podrían deberse a numerosos factores, desde diferencias climáticas lo que modifica la resistencia del virus en el medio ambiente como las diferencias socioculturales de un entorno como el de los países anglosajones y centroeuropeos en los que se otorga una especial importancia al bienestar animal y al control de los animales abandonados²⁶.

En nuestro estudio, el diagnóstico se realizó mediante pruebas de detección del tipo ELISA, en concreto con el reactivo COMBO PLUS de IDEXX ® para el diagnóstico de FeLV y FIV, empleando con muestras de suero. El rendimiento de este test es bueno en términos de sensibilidad y especificidad, y únicamente se recomienda realizar confirmaciones con PCR u otras técnicas en caso de resultados discordantes (Berger A. 2015) que en nuestro caso no ocurrieron. De todas formas, debe tenerse en cuenta que frente a estos virus pueden aparecer falsos positivos, debido por ejemplo a la presencia de anticuerpos calostrales que pueden estar presentes hasta los 6 meses de edad³¹ hecho poco probable en nuestro caso, ya que en el caso de FeLV todos los positivos eran animales adultos, y únicamente 5 reaccionantes frente a FIV eran animales jóvenes, que serían los únicos donde esto pudiera haber sucedido. En este caso hubiera sido conveniente realizar la prueba de PCR, si bien, como se ha indicado, no entraba dentro del diseño del estudio. Un hecho más frecuente sería la aparición de falsos negativos. En el caso de estos virus, aunque la mayoría de los gatos desarrollan anticuerpos específicos entre las 2 y las 12 semanas post-infección²⁸, en ocasiones tardan 6 meses o un año, e incluso pueden no llegar a desarrollarse nunca. Además, en algunos gatos su presencia puede ser cíclica, desapareciendo en algunos periodos de la infección⁵. Un resultado negativo² aislado puede no discriminar entre animales infectados recientemente de los verdaderamente negativos, y se recomienda siempre reexaminar a los animales sospechosos transcurridas 8 ó 12 semanas⁵., actuación que tampoco estaba al alcance de nuestro estudio.

Otras situaciones donde los animales infectados pueden dar un resultado negativo es que estén en fases terminales de la enfermedad, donde el sistema inmune está extraordinariamente agotado, en animales de edad avanzada, donde se puede dar una

situación similar negativo² se puede dar una situación similar, en infecciones de progreso rápido en las que puede no dar tiempo a que se formen los anticuerpos²³ o en situaciones de mutación del virus²⁵. Aunque ninguna de estas situaciones puede ser descartada, no parece muy probable que hayan sucedido en nuestro estudio. Ninguno de los animales negativos a FeLV mostraba signos de estar en fases terminales de la enfermedad, y en todo caso, la posibilidad de infecciones rápidas o de animales jóvenes que aún no hubieran desarrollado anticuerpos serían las únicas situaciones que podrían haber ocurrido.

Respecto a la edad, las infecciones por FIV y FeLV han sido más prevalentes en animales adultos. Esto es un hecho ya señalado previamente²⁶ y, como ya se ha indicado, el hecho de que los anticuerpos tarden tiempo en aparecer puede ser una explicación plausible. En otros estudios se ha señalado que, especialmente en el caso del FIV, la seroprevalencia es mayor en machos enteros que en machos castrados o hembras, situación que estaría relacionada con el comportamiento territorial de los felinos y su agresividad por controlar a las hembras reproductoras²⁶. Sin embargo, en nuestro estudio esta situación no ha ocurrido y no se han encontrado diferencias de ser prevalencia asociadas a la edad. Como ya se ha indicado antes, o bien este factor de agresividad no ha tenido lugar, o si se hubiera aumentado el número de animales estudiados, es probable que estas diferencias hubieran aparecido.

En algunos estudios³⁰ se establece la vida en el exterior como un factor de riesgo para el contagio tanto del FeLV como FIV. Si bien en nuestro estudio el tipo de vida interior o exterior no era una variable a analizar ya que todos los gatos eran callejeros, es cierto que si comparamos nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios similares publicados sobre la prevalencia de FeLV y FIV en gatos de vida interior, la prevalencia en nuestro estudio es mayor.

En cuanto a los signos clínicos asociados a estas infecciones, destaca que la fiebre no es un síntoma característico, al no existir diferencias significativas entre el porcentaje de infectados por retrovirus con fiebre y el grupo sin infectar, hecho que ya se ha señalado por otros autores³² que encuentran que un porcentaje alto de gatos con estas infecciones son afebriles. Sin embargo, el porcentaje de animales con fiebre es alto, de un 41,87% en

el caso de FeLV y 27,3% para FIV. Aunque según el análisis estadístico el que aparezca fiebre en estos animales pudiera deberse a otras causas, no se puede descartar que la infección por FIV o FeLV sea responsable, puesto que también se han registrado casos donde los gatos muestran fiebre³². Un hecho destacable en estos animales es que una buena proporción de los que tenían una temperatura elevada tenían lesiones asociadas a la infección por herpesvirus/coronavirus. Aunque, como ya se ha señalado, en este estudio la presencia de fiebre no es una característica de la infección por estos últimos virus, estos resultados sugieren que la sinergia entre ambas infecciones sí que incrementaría el riesgo de fiebre. Una posible explicación es que la inmunodeficiencia asociada a las infecciones por FIV o FeLV²⁸ podría exacerbar las infecciones por herpesvirus/coronavirus, haciéndolas más graves y agresivas, o incluso favorecer las infecciones bacterianas secundarias en la boca, que si provocarían fiebre³³. Como ninguno de estos parámetros ha sido evaluado en este estudio, todo lo propuesto queda en el terreno de las hipótesis.

En cuanto al resto de síntomas, destaca que, si no se consideran los gatos con lesiones indicativas de infección por herpesvirus/calicivirus, más del 50% de los gatos infectados por FeLV o FIV eran asintomáticos. Aun considerando los infectados por herpesvirus/calicivirus, el porcentaje de gatos sin síntomas es superior al 30%. Este hallazgo ya se ha citado como algo característico de estas infecciones²⁰ que tienen carácter crónico y pasan por diferentes fases en la enfermedad, muchas de ellas asintomáticas, a pesar de que son capaces de eliminar el virus³⁰. Además de las alteraciones hematológicas, no evaluadas en este estudio, una de las principales consecuencias de las infecciones por estos retrovirus es la inmunodeficiencia, que se traduciría en una mayor susceptibilidad a otros procesos infecciosos²⁵. En nuestro estudio, un número importante de gatos infectados por FeLV o FIV también tenían lesiones compatibles con herpesvirus/calicivirus, dermatofitosis o un absceso cutáneo. Es plausible que estas infecciones concomitantes se deban a la inmunosupresión causada. Sin embargo, y en contra de esta hipótesis, se encuentra el hecho de que cuando se analiza si la frecuencia en estos animales es mayor que en los demás grupos, incluido el de los gatos sin signos de infección, las diferencias no son significativas. En este sentido, hay que señalar que este resultado tampoco permite rechazar la hipótesis de la inmunosupresión, porque en el grupo de gatos sin infección no se conocía su estatus inmunológico, siendo posible que los afectados con dermatofitosis u otros virus estuvieran inmunodeprimidos, ya que este

proceso puede estar provocado por una gran variedad de causas, incluyendo el estrés, una deficiente alimentación, etc³².

Además de los señalados, los otros signos importantes en relación con la infección de retrovirus ha sido la aparición de procesos neoplásicos. En concreto un gato infectado por FeLV presentaba un linfoma renal, y otro animal positivo a FIV un fibrosarcoma. En el primer caso, es un hecho muy conocido que las infecciones por el FeLV, especialmente en animales adultos, como el de este caso, son la causa de procesos neoplásicos en el gato⁹. En concreto, se ha estimado que un 20% de los gatos infectados por FeLV desarrolla tumores⁴ y que entre el 70-90% de los tumores linfoides o hematopoyéticos en el gato están provocados por el FeLV⁶. En concreto las formas renales de los linfomas son frecuentes en gatos, pudiendo suponer un 5% de todos los linfomas². En el caso del fibrosarcoma, este tipo de tumores también se ha asociado a la infección por FeLV y FIV¹⁴. Aunque en este último caso también se ha citado que los animales infectados tendrían una mayor predisposición a sufrir neoplasias, los más comúnmente asociados son los carcinomas mamarios, las leucemias o los carcinomas de células escamosas, los fibrosarcomas no se mencionan entre los más frecuentes⁵. En cualquier caso, aunque no puede descartarse que no exista asociación con la infección vírica, el hecho de que de los 296 gatos analizados sólo se hayan encontrado neoplasias en los infectados por retrovirus apunta a que si juegan un papel en su desarrollo.

El siguiente grupo de agentes víricos en tasa de prevalencia, inferiores al resto de los ya analizados, ha sido el virus de la panleucopenia felina, encontrado en un 5,41% de los gatos estudiados, y el coronavirus felino, en un 2,36% de los animales. En ambos casos se encontraron reacciones positivas en gatos de las cuatro colonias estudiadas, sin diferencias en prevalencia entre ellas. Pese a que hay pocos estudios realizados acerca de la seroprevalencia de parvovirus y coronavirus felino, nuestros datos son inferiores a los resultados de otros estudios como el realizado en Sidney⁵ en el que la prevalencia es del 34 % o en Suiza⁶ donde la prevalencia es de 65 % en gatos de pura raza y del 17 % en gatos común europeo (raza objeto de nuestro estudio). En un estudio realizado en el hospital de la RSCPCA¹⁶, en el Reino Unido, se encontró una prevalencia del 22.4 % para el coronavirus felino. Como ya se ha explicado anteriormente, diferencias tanto climáticas, como en la difusión de las cepas víricas, en el comportamiento social de los animales, etc entre los distintos países pudieran explicar estas variaciones en los

resultados. En cualquier caso, ambos virus están presentes en todas las colonias de gatos de Madrid examinadas.

El diagnóstico de estos procesos se ha llevado a cabo mediante técnicas de diagnóstico rápido basadas en la detección de antígenos víricos en heces. En ambos casos, las casas comerciales que las fabrican proporcionan valores elevados de sensibilidad y especificidad, por lo que los resultados obtenidos deberían ser bastante representativos de la situación de la infección. Sin embargo, en ambas enfermedades debe tenerse en cuenta que mientras que la presencia de anticuerpos sí indicaría que la infección existe³⁴ podrían aparecer falsos negativos debido a que los gatos infectados no comienzan a excretar virus por heces inmediatamente y además dicha excreción no es continua, existiendo periodos de intermitencia³⁵. Por otra parte, los animales pueden presentar anticuerpos aglutinantes en heces, que impidan la unión de los anticuerpos monoclonales empleados en el test con el antígeno vírico³⁶. En este último caso, lo más frecuente es que sean anticuerpos vacunales³⁵, hecho que en nuestro estudio podríamos descartar ya que no existía historial de vacunación en ninguno de los animales examinados. En cuanto a la presencia de anticuerpos, en el caso de las infecciones por FCoV se ha señalado que es frecuente que muchos animales que presentan anticuerpos aparecen clínicamente sanos³⁶. Esto no habría sucedido en nuestro estudio, ya que todos los gatos positivos mostraron evidentes signos clínicos de diarrea y fiebre.

En cuanto a la edad, se han encontrado diferencias significativas. Mientras las infecciones por el VPF son más prevalentes en animales adultos, las debidas al FCoV aparecen en un porcentaje significativamente mayor en gatos jóvenes. En el caso de la panleucopenia, se ha descrito que es más frecuente en animales adultos³⁸ en coincidencia con nuestros resultados, aunque también se ha encontrado en cachorros. En el caso del FCoV, también se ha descrito que clínicamente aparece en gatos jóvenes³⁵. Sin embargo, existen formas más crónicas de presentación, en concreto las asociadas a la peritonitis infecciosa felina, que pueden aparecer en animales mayores. El hecho de que este tipo de presentación no se haya visto en ninguno de los gatos de este estudio estaría en coincidencia con la mayor frecuencia de esta infección en animales jóvenes. El hecho de que el mayor porcentaje de gatos infectados por FCoV fueran gatitos jóvenes vendrá motivado posiblemente por el hecho ya conocido de que, aunque los gatos pueden infectarse a cualquier edad, los grupos

que sufren un mayor riesgo y presentan una mayor prevalencia son los gatitos menores de dos años³⁷ y los gatos adultos, especialmente los que están en torno a los 10 años de vida³⁵ (Pedersen NC.et al. 2014).

En cuanto a los signos clínicos relacionados, ambas infecciones tienen en común la existencia de fiebre y diarrea en la mayor parte de los gatos infectados, especialmente en el caso del FCoV, habiendo sido las diferencias estadísticamente significativas con el resto de grupos infectados por otros virus o no. Estos hallazgos nos confirman el carácter agudo de ambos procesos y la gravedad clínica asociada, hechos ya señalados previamente². A diferencia de lo que ocurría con los retrovirus, todos los gatos de este estudio infectados por VPF o FCoV mostraban signos clínicos evidentes, especialmente fiebre y diarrea. Esta última alteración la presentaban los 7 gatos infectados por FCoV y 13 de 16 con VPF. Además, cuando se comparaban estos porcentajes con la existencia de diarrea en otros grupos, especialmente el de gatos sin infección confirmada, las diferencias eran claramente significativas. El hecho de que la diarrea sea el principal signo clínico de estas infecciones se debe al tropismo que tienen ambos virus por las células epiteliales del intestino, donde se replican, provocando su muerte³⁶ y ocasionando diarrea. En el caso de la infección por VPF, también hay alteraciones hematológicas, con disminución de los niveles de leucocitos, provocando estados de inmunosupresión. En este sentido, hay que destacar que uno de los gatos de este grupo presentaba una infección cutánea por hongos al mismo tiempo que diarrea. Sin embargo, ninguno de estos animales mostraba infecciones concomitantes con herpesvirus/calicivirus. Así pues, ante el hecho de que no se realizaron estudios hematológicos, no se puede confirmar la existencia o no de inmunosupresión. Como ya se ha indicado, en ningún caso de este estudio se han encontrado formas clínicas compatibles con las peritonitis asociadas a la infección por FCoV. En la patogenia de esta infección, tras el contagio oral, la primera vía de entrada es el intestino, donde se replica en las células epiteliales, asociándose a diarrea, y sería a partir de aquí cuando infecta monocitos que ya se dirigen a otras localizaciones pudiendo dar lugar a otras formas clínicas³⁵. A la vista de nuestros resultados, se puede plantear la hipótesis de que, bien debido al grado de patogenicidad de las cepas víricas circulantes, o bien a la respuesta del hospedador, la infección por FCoV haya sido únicamente digestiva. Como no se ha podido hacer un seguimiento de estos gatos, no se sabe cuál habría sido su evolución, si bien son capaces de superar la infección o pudieran desarrollar

formas típicas de peritonitis. En cualquier caso, no se han encontrado en ninguno de los animales, ni han aparecido gatos positivos sin diarrea sospechosos de presentarla.

Finalmente, en el grupo de animales donde no se ha demostrado ninguna infección, la mayoría aparecían aparentemente sanos. Sin embargo, entre los que sí los manifestaban, dos fueron los procesos más frecuentes, las diarreas y las dermatofitosis. En el primer caso, aunque no se puede descartar que las diarreas fueran infecciosas, hay que tener en cuenta que hay otras causas que las producen²⁴ desde alimentos en malas condiciones, alimentación irregular, con días sin apenas comer y acceso a gran cantidad de comida en poco tiempo, etc. Cualquiera de estas situaciones es probable que ocurra en gatos de vida callejera. En cuanto a las dermatofitosis, es un proceso muy frecuente en gatos que en muchos casos se asocia a estados de inmunosupresión²⁴. Ya se ha discutido anteriormente el papel que pudieran jugar alguno de los agentes evaluados en este estudio, y que presumiblemente en estos gatos sin signos de infección es posible que se den causas de inmunosupresión no evaluadas en este estudio, de carácter infeccioso o no, que hagan que la frecuencia de presentación de dermatofitosis sea alta en todos los grupos.

Finalmente, hay que destacar el bajo número de animales que presentaban infecciones concomitantes. En el caso de los retrovirus, aparecieron dos gatos positivos tanto a FIV como a FeLV, provenientes de distintas colonias, y sin signos clínicos evidentes más allá de dermatofitosis en uno de ellos. En cuanto a las infecciones por herpesvirus/coronavirus, solamente coexistieron con 13 gatos positivos bien a FIV o FeLV, sin que se hayan encontrado en los gatos infectados por VPF o FCoV. En nuestro estudio todos los gatos procedían de colonias localizadas en Madrid capital, con vida totalmente exterior y sin ningún tipo de socialización. Esto supone un factor de riesgo importante por lo que cabría pensar que las coinfecciones con ambas patologías son comunes. Sin embargo, la prevalencia de enfermedades conjuntas es baja. En este sentido, estudios previos han mostrado resultados contradictorios³⁹ no dejando claro que exista una mayor predisposición a padecer varias infecciones, o si en caso de presentarse, dicha asociación sea debida al comportamiento territorial, lo que supondría un factor de riesgo, o a la capacidad inmunosupresora de alguno de estos agentes o de otros factores³⁹, no analizados en este estudio, que pueden actuar sobre gatos callejeros, como los examinados en este estudio.

5.1.-BIBLIOGRAFÍA

1. Rypuła K, Płoneczka-Janeczko K, Bierowiec K, Kumala A, Sapikowski G. Prevalence of viral infections in cats in southwestern Poland in the years 2006 to Mar-Apr;127(3-4):163-5.2010.Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2014.
2. Munro HJ, Berghuis L, Lang AS, Rogers L, Whitney H. Seroprevalence of feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia virus (FeLV) in shelter cats on the island of Newfoundland, Canada. Can J Vet Res. Apr;78(2):140-4.2014.
3. Chhetri BK, Berke O, Pearl DL, Bienzle D. Comparison of the geographical distribution of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections in the United States of America (2000-2011).BMC Vet Res. Jan 5;9:2. 2013.
4. Meichner K, Kruse DB, Hirschberger J, Hartmann K. Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. Oct 6;171(14):348 Vet Rec. 2012.
5. Little S. A review of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus seroprevalence in cats in Canada.Vet Immunol Immunopathol. Oct 15;143(3-4):243-52011.
6. Malik R, Kendall K, Cridland J, et al. Prevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infections in cats in Sydney. Aug;9(4):300-8 Aust Vet J 1997
7. Bandecchi P, Matteucci D, Baldinotti F, et al. Prevalence of feline immunodeficiency virus and other retroviral infections in sick cats in Italy. Vet Immunol Immunopathol Mar;31(3-4):337-45.1992
8. Yamamoto JK, Hansen H, Ho EW, et al. Epidemiologic and clinical aspects of feline immunodeficiency virus infection in cats from the United States and Canada

- and possible mode of transmission. J Am Vet Med Assoc Jan 15;194(2):213-20. 1989
9. Ishida T, Washizu T, Toriyabe K, et al. Feline immunodeficiency virus infection in cats of Japan. J Am Vet Med Assoc Jan 15;194(2):221-5 1989
 10. Carrie E. Goldkamp, vmd; Julie K. Levy, dvm, phd, dacvim; Charlotte H. Edinboro, dvm, phd; Jessica L. Lachtara Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in cats with abscesses or bite wounds and rate of veterinarian compliance with current guidelines for retrovirus testing, Apr 15;232(8):1152-8. JAVMA 2008.
 11. Irene T. Lee, BS; Julie K. Levy, DVM, PhD, DACVIM; Shawn P. Gorman, MS; P. Cynda Crawford, DVM, PhD; Margaret R. Slater, DVM, PhD Prevalence of feline leukemia virus infection and serum antibodies against feline immunodeficiency virus in unowned free-roaming cats. Mar 1;220(5):620-2. JAVMA 2002
 12. Arjona, A., Escolar, E., Soto, I., Barquero, N., Martín, D., Gomez-Lucía, E., estudio seroepidemiológico de la leucemia e inmunodeficiencia felinas en Madrid Med Vet 2000.
 13. Lawrence K. Prevalence of FeLV and antibodies to FIV and FCoV in Falkland Islands cats. Vet Rec. Dec 7;151(23):711-2 2002
 14. Bell ET, Toribio JA, White JD, Malik R, Norris JM Seroprevalence study of feline coronavirus in owned and feral cats in Sydney, Australia. Aust Vet J. Mar;84(3):74-81. 2006.
 15. Holst BS, Englund L, Palacios S, Renström L, Berndtsson LT. Prevalence of antibodies against feline coronavirus and Chlamydomydia felis in Swedish cats. J Feline Med Surg. 2006.

16. Muirden A. Prevalence of feline leukaemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus and feline coronavirus in stray cats sent to an RSPCA hospital. *Vet Rec.* Jun;8(3):207-11. 2002.
17. Horzinek, M., Addie, D., Belak, S., ABCD guidelines on feline leukemia virus, 2007.
18. Radford, A., Forcada, Y., Martinez de Merlo, E., Actualización clínica de leucemia felina en gatos, ED Merial 2009.
19. Gomez- Lucía Duato, E., Arjona, Sanz, A., Barneto Carmona, A., Retrovirosis felinas, *Canis et Felis* 2006.
20. Greene, C.E., Enfermedades infecciosas del perro y el gato 2008.
21. Palmero, M., Carballés, V, Enfermedades infecciosas felinas, 2010.
22. Vobis M, D'Haese J, Mehlhorn H, Mencke N. Experimental quantification of the feline leukaemia virus in the cat flea (*Ctenocephalides felis*) and its faeces. *Parasitol Res.* 2005 Oct;97 Suppl 1:S102-6.
23. Sykes JE. Pediatric feline upper respiratory disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2014 Mar;44(2):331-42.
24. Allenspach K. Diagnosis of Small Intestinal Disorders in Dogs and Cats. *Clin Lab Med.* 2015 Sep;35(3):521-34.
25. Litster A, Wu CC, Leutenegger CM. Detection of feline upper respiratory tract disease pathogens using a commercially available real-time PCR test. *Vet J.* 2015

26. Rivas AE, Langan JN, Colegrove KM, Terio K, Adkesson MJ. Herpesvirus and calicivirus infection in a black-footed cat (*Felis nigripes*) family group following vaccination. *J Zoo Wildl Med*. 2015
27. Schulz C, Hartmann K, Mueller RS, Helps C, Schulz BS. Sampling sites for detection of feline herpesvirus-1, feline calicivirus and *Chlamydia felis* in cats with feline upper respiratory tract disease. *J Feline Med Surg*. 2015
28. Berger A, Willi B, Meli ML, Boretti FS, Hartnack S, Dreyfus A, Lutz H, Hofmann-Lehmann R. Feline calicivirus and other respiratory pathogens in cats with Feline calicivirus-related symptoms and in clinically healthy cats in Switzerland. *BMC Vet Res*. 2015
29. Arzi B, Mills-Ko E, Verstraete FJ, Kol A, Walker NJ, Badgley MR, Fazel N, Murphy WJ, Vapniarsky N, Borjesson DL. Therapeutic Efficacy of Fresh, Autologous Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Gingivostomatitis in Cats. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Nov 18. pii: sctm.2015-0127
30. Leal RO, Gil S, Brito MT, McGahie D, Niza MM, Tavares L. The use of oral recombinant feline interferon omega in two cats with type II diabetes mellitus and concurrent feline chronic gingivostomatitis syndrome. *Ir Vet J*. 2013 Oct 23;66(1):1
31. Harley R, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ. Immunohistochemical characterization of oral mucosal lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *J Comp Pathol*. 2011
32. Celebi B, Yalçın E, Babür C. [Fever of unknown origin and detection of *Bartonella henselae* IgG seropositivity: a case report]. *Mikrobiyol Bul*. 2010

33. Belgard S, Truyen U, Thibault JC, Sauter-Louis C, Hartmann K. Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and Bartonella henselae in cats with chronic gingivostomatitis. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2010 Sep-Oct;123
34. Tekelioglu BK, Berriatua E, Turan N, Helps CR, Kocak M, Yilmaz H. A retrospective clinical and epidemiological study on feline coronavirus (FCoV) in cats in Istanbul, Turkey. *Prev Vet Med.* 2015 Apr 1;119(1-2):41-7
35. Pedersen NC, Liu H, Gandolfi B, Lyons LA. The influence of age and genetics on natural resistance to experimentally induced feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2014 Nov 15;162(1-2):33-40
36. Paltrinieri S, Rossi G, Giordano A. Relationship between rate of infection and markers of inflammation/immunity in Holy Birman cats with feline coronavirus. *Res Vet Sci.* 2014
37. Parthiban M, Aarthi KS, Balagangatharathilagar M, Kumanan K. Evidence of feline panleukopenia infection in cats in India. *Virusdisease.* 2014 Dec;25(4):497-9
38. Stuetzer B, Hartmann K. Feline parvovirus infection and associated diseases. *Vet J.* 2014 Aug;201(2):150-5.
39. Truyen U, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Horzinek MC Feline panleukopenia. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 2009 Jul;11(7):538-46

6.-CONCLUSIONES

- 1.- Un alto porcentaje de gatos callejeros (el 64,86% de los 296 animales examinados) procedentes de colonias urbanas de Madrid presentaban signos de alguna de las infecciones víricas valoradas en este estudio. Esta elevada prevalencia apoyaría la pertinencia del establecimiento de campañas de control sanitario en dichas colonias.
- 2.- Se ha demostrado la presencia de todas las infecciones víricas analizadas (virus de la inmunodeficiencia felina, leucemia, panleucopenia, coronavirus y herpesvirus/calicivirus) al aparecer animales positivos a todas ellas.
- 3.- La infección más prevalente ha resultado ser la causada por herpesvirus/calicivirus, con un 51,35% de gatos positivos, evaluada mediante su diagnóstico clínico y lesional.
- 4.- La prevalencia aparente de la infección por FIV y FeLV, evaluada mediante la determinación de anticuerpos en suero, ha sido del 6,42% y del 4,39%, y la prevalencia real de 5,89% y 2,68%.
- 5.- En el caso del VPF y FCoV la prevalencia aparente, determinada mediante técnicas de detección de antígenos víricos en heces, ha sido del 5,41% y 2,36% respectivamente, y la real de 3,51% y 0,28%.
- 6.- No se han encontrado diferencias de prevalencia para ninguna enfermedad en las cuatro colonias de gatos analizadas, lo que sugiere una difusión amplia y homogénea de las infecciones víricas estudiadas.
- 7.- La existencia de infecciones concomitantes es baja (15 de los 192 gatos infectados), en concreto entre FIV y FeLV en dos gatos, y entre herpesvirus/calicivirus y retrovirus, en 13 animales.
- 8.- Las infecciones por FIV, FeLV, VPF y herpesvirus/calicivirus son más frecuentes en animales adultos, mientras que las producidas por el FCoV lo son en gatos jóvenes.

9.- No existen diferencias en la prevalencia de las infecciones estudiadas en función del sexo de los gatos.

10.- El mayor porcentaje de animales infectados por FeLV o FIV son asintomáticos. Además, en este grupo destaca la presentación de neoplasias.

11.- Las infecciones por VPF y FCoV se caracterizan clínicamente por la fiebre y la existencia de diarrea.

12.- Las alteraciones asociadas a la infección por herpesvirus/calicivirus son la rinotraqueitis, seguida de la gingivoestomatitis y la blefaroconjuntivitis. Destaca la aparición de casos de “síndrome de resorción odontoclástica”, que sólo se vieron en este grupo y asociados a gingivoestomatitis, lo que sugiere estos virus jugarían un papel en su patogenia.

13.- Las técnicas de diagnóstico rápido en suero y heces empleadas en este trabajo han demostrado su utilidad en la realización de estudios de prevalencia.

7.- RESUMEN

En las sociedades desarrolladas, la preocupación por el bienestar animal es un hecho que está cada vez más presente, especialmente enfocada hacia los animales de compañía. Se calcula que el 75 % de los gatos domésticos de todo el mundo viven en la calle donde las enfermedades infecciosas proliferan ampliamente ya que se trata de animales que no están controlados sanitariamente. En Madrid, como en otras ciudades, existen colonias de gatos callejeros en diferentes localizaciones, siendo cada vez mayor la sensibilidad social y sanitaria hacia este tipo de animales, para evitar la superpoblación y transmisión de enfermedades. En los últimos años este interés creciente se ha visto reflejado en la creación de asociaciones protectoras y grupos animalistas que se encargan del cuidado de este tipo de animales y con ello han permitido el acceso a los mismos para su examen y control. Además, en la actividad clínica veterinaria la medicina felina ha cobrado cada vez más importancia, y en el caso del diagnóstico de enfermedades infecciosas, el desarrollo de nuevas herramientas para la detección de antígenos víricos o anticuerpos mediante el uso de técnicas rápidas, con buena sensibilidad y especificidad, y asequibles para los clínicos, ha permitido que el diagnóstico de procesos infecciosos se haga cada vez con más frecuencia en la propia consulta veterinaria.

Dada la escasez de estudios sobre el estado sanitario de los gatos de colonias callejeras y ante la hipótesis de que las enfermedades víricas estarían difundidas en estas poblaciones, provocando signos clínicos que afecten al bienestar de los animales y al mismo tiempo permitiendo su difusión, este estudio tiene como objetivo general establecer la prevalencia de las principales enfermedades infecciosas víricas que afectan a los gatos de diferentes colonias de gatos callejeros que hay en Madrid capital. Además, se ha analizado su difusión en las diferentes colonias de gatos evaluadas y la relación que existe entre dichas infecciones con la edad de los animales, sexo y los principales signos clínicos y lesiones encontradas.

Se ha examinado un total de 296 gatos callejeros procedentes de cuatro colonias felinas localizadas en la ciudad de Madrid. Dichos gatos fueron capturados con la colaboración de asociaciones protectoras. En concreto, los animales provenían de las colonias de gatos localizadas en Entrevías (n=54), Vallecas (n=54), parque del Buen Retiro (n=76) y del cementerio de la Sacramental (n=112). Del total de animales, 133 (44,93%) eran hembras, y 163 (55,07%) machos. En cuanto a la edad, esta fue determinada mediante el examen

de las piezas dentarias, clasificándose los animales en jóvenes cachorros, menores de 5 meses, que suponían un total de 118 (39,86%), y en animales adultos, desde los 5 meses hasta los 4-5 años, que eran 178 (60,14%). Los gatos aparecían distribuidos de forma homogénea en cuanto a sexo y edad entre las cuatro colonias estudiada. A todos estos gatos se les extrajeron muestras de sangre, de la cual se obtuvo suero por centrifugado, y de heces mediante un hisopo rectal. Las muestras de suero se emplearon para la determinación de anticuerpos frente a los virus de la inmunodeficiencia felina (FIV) y la leucemia felina (FeLV), mientras que con las de heces se analizó la presencia de antígenos del virus de la panleucopenia felina (VPF) y del coronavirus felino (FCoV). Para ello, se emplearon técnicas diagnósticas rápidas comercializadas en forma de kit. Además, se valoró la presencia de animales infectados por herpesvirus/calicivirus mediante el examen de signos clínicos y lesiones asociadas estos agentes, en concreto la presencia de rinotraqueítis, blefaroconjuntivitis y úlceras corneales, y gingivostomatitis. Como ambos agentes víricos pueden estar involucrados en el mismo tipo de lesión, no se ha llevado a cabo la diferenciación entre ambos, considerándose los animales como compatibles de estar infectados por herpesvirus o coronavirus, o ambos.

Del total de 296 gatos examinados, 192 animales (64,86%) mostraron evidencias de estar infectados por alguno de los agentes víricos evaluados. La infección más prevalente fue la causada por herpesvirus/calicivirus, observándose signos clínicos y lesiones compatibles en 152 gatos (51,35%), seguido de la infección por FIV (19 animales; 6,42%), FeLV (13 gatos, 4,39%), panleucopenia felina (16 animales; 5,41%) y FCoV (7 gatos; 2,36%). En el caso de estos cuatro últimos agentes, donde se conocían los valores de sensibilidad y especificidad las pruebas diagnósticas empleadas, se calculó la prevalencia real, que fue del 5,89% para FIV, 2,68% para FeLV, 3,51 para VPF y 0,28% para FCoV. Las cinco infecciones fueron detectadas en gatos procedentes de las cuatro colonias analizadas, sin que hubiera diferencias en la prevalencia entre ellas. En cuanto a la edad, la presencia de infecciones fue más elevada en animales adultos (73,59% de ellos) que en jóvenes (51,69%), y en cuanto a las infecciones, se observó un mayor porcentaje de infectados en gatos adultos en los casos de herpesvirus/coronavirus, FIV y FeLV, mientras que la infección por FCoV era más frecuente en jóvenes, sin que hubiera diferencias significativas para VPF. Respecto al sexo, no se encontraron diferencias para ninguna de las infecciones. En 15 casos de los 192 (7,81%) se pudo demostrar la

existencia de más de una infección de forma simultánea; en concreto dos gatos eran positivos a FIV y FeLV, ocho a FIV y herpesvirus/calicivirus y los 5 restantes a estos últimos agentes y FeLV.

En cuanto a los signos clínicos, se observó que el porcentaje de animales que mostraron fiebre era significativamente superior en los gatos infectados (40,1%) que en los que no mostraron indicios (14,42%). Cuando se analizaron los distintos agentes, aunque en todos los casos el porcentaje de gatos con fiebre era más elevado que en el grupo sin infección, las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en el caso de las infecciones por VPF y FCoV. En los gatos que se consideraron infectados por herpesvirus/calicivirus, las lesiones más frecuentemente encontradas fueron la rinotraqueitis (93,41%), gingivoestomatitis (28,95%) o blefaroconjuntivitis (22,37%) que en un porcentaje muy elevado aparecían asociadas. Es de destacar que en 22 gatos (14,47%) de este grupo se diagnosticó el síndrome de resorción odontoclástica, siempre asociado a casos de gingivoestomatitis. En las infecciones por FIV y FeLV, la mayor parte de los animales positivos eran asintomáticos, destacando la aparición de procesos neoplásicos, un linfoma renal en un gato positivo a FeLV y un fibrosarcoma en otro infectado por FIV. En el caso de las infecciones por VPF y FCoV, la diarrea y la fiebre fueron los síntomas más característicos. En el grupo de animales sin infectar, se observó diarrea en un 34% y dermatofitosis (26%), proceso que también se diagnosticó en gatos infectados por FIV, FeLV o VPF, posiblemente asociado a la inmunosupresión que estos virus inducen.

Los resultados de este estudio indican que las infecciones víricas son altamente prevalentes en los gatos callejeros que viven en colonias en la ciudad de Madrid. Estas infecciones están asociadas a signos clínicos evidentes y graves en ocasiones, que inciden notablemente sobre el bienestar de los animales, además de suponer un riesgo de contagio para el resto de gatos. Estos resultados apoyarían la necesidad de establecer programas de control sanitario en este tipo de animales.

8.-SUMMARY

In developed countries, there is a general concern about animal welfare, especially in pets. About 75% of domestic cats around the world live in the street, where infectious diseases are widespread, since they are not sanitary controlled. In Madrid, as in other cities, there are cat colonies in several locations with an increasing social and sanitary sensitivity to this type of animals. In the late years, this interest has been reflected in the creation of animal protection societies that are involved in taking care of cats from these colonies, allowing the direct access to the cats for their sanitary examination and control. Moreover, the veterinary clinical activity specialized in feline species has significantly increased. For infectious disease diagnosis, in the recent years, new sensitive, specific and affordable diagnostic tools have been developed and have allowed the direct and rapid diagnosis of a wide range of diseases in the clinic.

Considering the scarcity of studies on the sanitary status of cats coming from street colonies and under the hypothesis that viral diseases would be spread in those communities, causing severe clinical signs affecting animal welfare and allowing their dissemination, the main objective of this study was to establish the prevalence of the main viral infectious diseases affecting the cats in street cats from Madrid. Moreover, the diffusion of these infections among the different locations and the relationship with the age, sex and main clinical signs and lesions found, were also analyzed.

A total of 296 street cats, from four colonies located in Madrid, were examined. The cats were captured in close collaboration with animal protection associations. They were coming from four cat colonies located in Entrevías, (n=54), Vallecas (n=54), Buen Retiro park (n=76) y Sacramental cemetery (n=112). A total of 133 (44.93%) cats were females and 163 (55.07%) males. Age was determined by dental examination and cats were classified as younger than 5 months (118; 39.86%) and adults, between 5 months and 4-5 years (178; 60.14%). Animals were homogeneously distributed according to sex and age among the four colonies examined. Blood samples, for serum obtaining, and fecal samples with a fecal swab, were taken. Serum samples were used for antibody determination against feline immunodeficiency virus (FIV) and leukemia virus (FeLV) while fecal samples were employed for panleukopenia virus (VPF) and coronavirus (FCoV) antigen detection. Rapid diagnostic techniques, available as commercial kits, were used. Moreover, herpesvirus/calicivirus infection was determined by the

examination of the presence of clinical signs and lesions related to these viruses. More precisely, the existence of rhinotracheitis, blepharoconjunctivitis and corneal ulcers, or gingivostomatitis were assessed. As both virus can be involved in the same type of lesion, the differentiation between both agents were not carried out, and animals were classified as compatible with infection by herpesvirus, coronavirus or both.

From the 296 examined cats, 192 animals (64,86%) showed signs of being infected by any of the virus considered. The most prevalent infection was that associated with herpesvirus/calicivirus, since clinical signs and lesions were seen in 152 cats (51.35%), followed by the infection by FIV (19 animals; 6.42%), FeLV (13 cats 4.39%), VPF (16 animals; 5.41%) and FCoV (7 gatos; 2.36%). In the latter four viruses, since the specificity and sensitivity values of the diagnostic techniques were known, the true prevalence was calculated: 5,89% for FIV, 2.68% for FeLV, 3.51 for VPF and 0.28% for FCoV. The five infections were detected in cats coming from the four street colonies analyzed, without differences in the prevalence among them. Concerning the age, infections were most commonly found in adult cats (73.59%) than in young (51.69%), and regarding the viruses, a higher percentage of adult cats were seen in herpesvirus/coronavirus, FIV and FeLV infections, while infection due to FCoV was most frequently seen in young cats, without differences for VPF infection. About sex, no differences were seen for any of the infections. In 15 cases out of the 192 with lesions (7.81%), dual infections were demonstrated: two cats were positive for FIV and FeLV, eight for FIV and herpesvirus/calicivirus and the remaining 5 for the latter and FeLV.

In relation to clinical signs, the percentage of animals that showed fever was significantly higher in infected cats (40.1%) than in those uninfected (14.42%). When the different viral agents were analyzed, although in all the cases the percentage of cats with fever was higher in the infected cats, differences were statistically significant in infections by VPD and FCoV. In cats infected by herpesvirus/coronavirus, the most frequently found lesions were rhinotracheitis (93.41%), gingivostomatitis (28.95%) or blepharoconjunctivitis (22.37%), that in a high percentage of animals were associated. An outstanding finding was the diagnosis of “feline odontoclastic resorptive lesion” (FORL), always associated

with gingivostomatitis. The majority of cats infected by FIV and FeLV were asymptomatic and in two cases neoplastic diseases were diagnosed, a renal lymphoma in a cat infected by FeLV and a fibrosarcoma in an animal positive to FIV. In cats infected by VPF and FCoV, diarrhea and fever were the most consistently found clinical signs. In the group of uninfected cats, diarrhea was seen in a 34% of animals and dermatophytosis in a 26%. The latter was also diagnosed in cats infected by FIV, FeLV or VPF, possibly associated with the immunosuppression induced by these viruses.

The results of this study point out that viral infections are highly prevalent among cats that live in street colonies in Madrid. These infections are associated with evident clinical signs that can be severe in some cases and that directly have an impact on animal welfare. Moreover, they pose a risk for contagion to the rest of the cats. These results would support the necessity of the establishment of sanitary control programs in this type of animals.