

Medicina Veterinaria

Universidad Nacional de Río Negro

Sede Alto Valle y Valle Medio, Choele Choel
Río Negro



Informe Final de la Orientación y Prácticas Profesionales en
Pequeños Animales para obtener el Título de Médico Veterinario

“Una mirada a las enfermedades retrovirales felinas”

Autor: Arrieta, Macarena

Tutor: Beker, María Pía

Evaluador: Thern, Eduardo

Año: 2022



Agradecimientos:

A mis compañeros de cuatro patas, que fueron la motivación y fuerza para cumplir este sueño.

A mis padres, por su paciencia y el apoyo incondicional que me brindaron toda mi vida.

A mi hermana, Juliana, por su complicidad y sus consejos.

A Nancy, mi segunda madre, quien me acompaña desde la infancia.

A mi compañero Santiago quien, aún en la distancia, estuvo para mí siempre que lo necesité.

A la amiga que me regaló la universidad, Sofía, con quienes compartimos mates, charlas y numerosos desvelos.

A mi tutora, María Pía Beker, por haberme guiado y acompañado durante todo el proceso de este trabajo.

Al MV Luis Consigli, por abrirme numerosas veces las puertas de su clínica y ser uno más de mis maestros.

A todos ustedes, ¡Gracias por haber formado parte de este viaje!



DEDICATORIA

A Nico, quien inspiró este trabajo...



INDICE

INTRODUCCIÓN	7
HISTORIA DE LA VIROLOGÍA	8
<i>CAPÍTULO 1: GENERALIDADES DE LOS VIRUS</i>	10
Definición y características de los virus	10
Genoma.....	10
Cápside	11
Envoltura	12
Proteínas virales.....	12
Clasificación viral.....	13
Ciclo de replicación viral.....	15
Diagnóstico de las infecciones virales.....	22
<i>CAPÍTULO 2: GENERALIDADES DE LOS RETROVIRUS</i>	28
Clasificación	28
Estructura.....	30
Replicación	30
<i>CAPÍTULO 3: INMUNODEFICIENCIA FELINA</i>	33
Estructura.....	33
Epidemiología.....	35
Patogenia	35
Hallazgos clínicos.....	40
Diagnóstico.....	43
<i>CAPÍTULO 4: LEUCEMIA FELINA</i>	46
Estructura.....	46
Epidemiología.....	47



Patogenia	48
Hallazgos clínicos.....	51
Diagnóstico.....	57
<i>CAPÍTULO 5: TRATAMIENTOS DE LAS ENFERMEDADES RETROVIRALES</i>	59
Antirretrovirales.....	59
Inmunomoduladores	61
Otros fármacos y tratamientos	62
Prevención y manejo de gatos afectados	64
CONCLUSIÓN.....	67
BIBLIOGRAFÍA.....	69
PÁGINAS WEB CONSULTADAS.....	73

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Estructura básica de un virus desnudo y un virus envuelto.....	10
Figura 2. Simetrías virales	11
Figura 3. Clasificación viral de Baltimore.....	14
Figura 4. Curva de crecimiento de una sola etapa	15
Figura 5. Ingreso viral mediante fusión de membranas	17
Figura 6. Distintas vías de endocitosis celular.....	19
Figura 7. Ciclo de replicación viral.....	22
Tabla 1. Métodos y técnicas de diagnóstico viral	24
Figura 8. Esquematización de las técnicas de ELISA directa e indirecta	25
Figura 9. Clasificación de los retrovirus	29
Figura 10. Proceso de transcripción inversa	31
Figura 11. Ciclo de replicación de los retrovirus	32



Figura 12. Estructura del Virus de la Inmunodeficiencia Felina	33
Figura 13. Patogénesis del Virus de la Inmunodeficiencia Felina.....	36
Figura 14. Variación en los niveles de linfocitos TCD4+/CD8+ durante la infección de VIF37	
Figura 15. Inmunosupresión e hiperactivación del sistema inmune	39
Figura 16. Piodermatitis en un gato VIF+	41
Figura 17. Gingivoestomatitis felina.....	41
Figura 18. Uveítis.....	43
Figura 19. Test rápido VIF/ViLeF	45
Figura 20. Estructura del Virus de la Leucemia Felina	46
Figura 21. Patogenia del Virus de la Leucemia Felina	51
Figura 22. Mucosas pálidas e ictéricas a causa de anemia.	53
Figura 23. Eritrocitos afectados con Mycoplasma Haemofelis	54
Figura 24. Síndrome de Horner unilateral	55
Figura 25. Leucemia linfoide granulocítica	56
Figura 26. Linfoma intestinal.....	56
Tabla 2: Resultado de las técnicas diagnósticas según la fase de infección	58
Figura 27. Transfusión sanguínea en felinos	63
Figura 28. Vacuna recombinante para ViLeF.....	65
Tabla 3: Tipos de vacunas para el ViLeF	65
Tabla 4: Comparación entre VIF y ViLeF.....	68



INTRODUCCIÓN

En la actualidad el gato doméstico representa uno de los animales preferidos para la compañía del ser humano, con lo cual se vuelve imperiosa la necesidad de ofrecer medicina orientada y especializada al cuidado del felino. Con el paso de los años se han logrado grandes avances en el área de medicina felina, estableciendo criterios, diagnósticos y tratamientos propios para la especie, así como también prácticas amigables que facilitan el ejercicio de la medicina en los gatos (Cat-Friendly practice), teniendo en cuenta que no son “perros pequeños”, sino una especie con actitudes y características totalmente diferentes.

El descubrimiento de los retrovirus felinos, el Virus de la Leucemia Felina y el Virus de la Inmunodeficiencia Felina, en 1964 y 1987 respectivamente, representó un gran impacto en la medicina felina ya que otorgó respuesta a la incógnita de los síndromes inmunosupresores que afectaban a algunos felinos domésticos. En la actualidad si bien se cuenta con mucha más información sobre estos virus y las enfermedades que provocan, aún se carece de un tratamiento que permita ponerle fin a la enfermedad.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica de las enfermedades retrovirales que afectan al felino doméstico, la Inmunodeficiencia Felina y la Leucemia Felina, analizando sus características, patogenia, signos clínicos, sus posibles tratamientos y su prevención.



HISTORIA DE LA VIROLOGÍA

Los primeros agentes biológicos causantes de enfermedad en ser identificados fueron las bacterias; éstas fueron observadas por primera vez en el año 1676 por Anton Van Leeuwenhoek, quien en su momento las nombró animáculos. Con el paso de los años los estudios en microbiología se profundizaron por parte de Louis Pasteur, Robert Koch y Ferdinand Cohn, quienes refutaron la teoría de la generación espontánea y estudiaron la naturaleza de las enfermedades infecciosas (Madigan *et al.*, 2015).

Sin embargo, la existencia de los virus no fue probada sino hasta 1898 por Martinus Beijerinck, cuando se demostró que existían agentes infecciosos “invisibles” que pasaban a través de filtros que retenían bacterias y producían enfermedad en plantas de tabaco. No obstante, debido a su pequeño tamaño los virus fueron imposibles de ver hasta la invención del microscopio electrónico; donde además se comenzó a estudiar su morfología y se determinó que los virus estaban compuestos por proteínas y material genético (Knipe y Howley, 2013).

El estudio de bacteriófagos (virus que infectan bacterias) facilitó la comprensión de las propiedades de los virus debido a que el trabajo podía realizarse en cultivos artificiales (MacLachlan y Dubovi, 2017), e hizo posible grandes avances en el descubrimiento y estudio del proceso de replicación del ADN. Por otro lado, el desarrollo de cultivos celulares enfatizó aún más el estudio de virus, ya que eliminó la necesidad de usar sistemas animales y permitió comparar el conocimiento obtenido del estudio de los bacteriófagos con los virus animales.

La primera mención a los retrovirus que afectan al felino doméstico (*Felis silvestris catus*) se produjo en el año 1964 por William Jarrett. En su artículo describe cómo se tomaron muestras de ganglio mesentérico de un gato afectado por linfosarcoma y al analizar estas muestras en microscopio electrónico se detectó la presencia de partículas virales que presentaban una llamativa similitud con el virus de la leucemia murina (Jarrett *et al.*, 1964), es por ello que este nuevo virus fue denominado Virus de la Leucemia Felina (ViLeF).

Por otro lado, el Virus de la Inmunodeficiencia Felina (VIF) fue descrito por Niels Pedersen en 1987 tras notar que una camada de gatos negativos a ViLeF se mantenía permanentemente afectada por diversas enfermedades (diarreas intermitentes, enfermedad periodontal, rinitis crónica, etc.). Muestras de sangre y suero de dichos animales fueron inoculadas en gatitos libres de patógenos específicos, de los cuales luego se tomaron muestras que fueron co-cultivadas



con linfocitos activados de sangre periférica. Luego de una semana de cultivo fueron examinados y se determinó que un 95 % eran linfocitos T. Luego de días pudo observarse la presencia de efecto citopático en los mismos, que fueron asociados a actividad de Transcriptasa Reversa a pesar de ser muestras negativas a FeLV. Al observar las muestras al microscopio electrónico se observaron partículas virales con morfología típica de Lentivirus similares al Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Este virus fue denominado “Lentivirus Felino T-Linfotrópico” el cual posteriormente sería reconocido como Virus de la Inmunodeficiencia Felina (Pedersen *et al.*, 1987).



CAPÍTULO 1

GENERALIDADES DE LOS VIRUS

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VIRUS

Los virus son partículas genéticas capaces de replicarse únicamente en un organismo vivo, ya que por sí mismos carecen de las capacidades metabólicas necesarias para producir energía o para realizar los procesos de síntesis de proteínas o enzimas (MacLachlan y Dubovi, 2017).

La estructura de los virus varía entre las diferentes familias virales, los más simples están compuestos por material genético y una cápside que lo rodea (también denominada nucleocápside), mientras que en el caso de virus más complejos se suma una estructura externa denominada envoltura (**Figura 1**). Algunos virus también poseen enzimas necesarias para ayudar en el proceso de replicación, como por ejemplo la enzima Transcriptasa Reversa (RT) en el caso de los retrovirus.

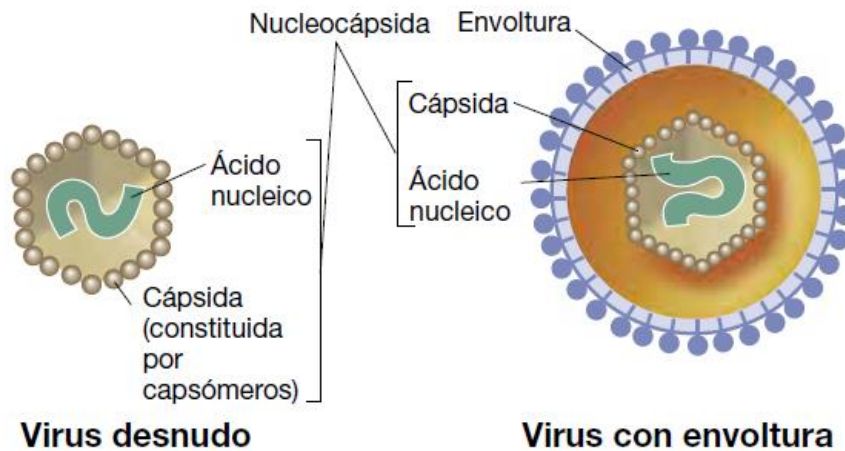


FIGURA 1. ESTRUCTURA BÁSICA DE UN VIRUS DESNUDO Y UN VIRUS ENVUELTO

(Fuente: Madigan *et.al.*, 2015)

Genoma

El material genético difiere entre las diferentes familias virales, por lo que el tipo y características estructurales de los ácidos nucleicos son utilizados para clasificar a los virus (MacLachlan y Dubovi, 2017). A grandes rasgos los virus pueden ser divididos en virus ARN



(si contienen ácido ribonucleico), o virus ADN (si contienen ácido desoxirribonucleico) como material genético, mientras que algunos virus utilizan ambos tipos de moléculas (ADN y ARN) en distintas etapas de su ciclo de vida (Madigan *et al.*, 2015)

El genoma viral puede organizarse en una sola cadena (monocatenario) o en dos cadenas (bicatenario). En el caso de los virus ARN monocatenarios las cadenas tienen polaridad, pudiendo ser de sentido positivo cuando tienen la misma secuencia que el ARN mensajero (ARNm) y son capaces de traducir las proteínas en forma directa, o de sentido negativo, en cuyo caso la cadena es complementaria al ARNm, por lo que se debe transcribir el genoma para poder formar el ARNm correspondiente.

Cápside

El genoma viral está rodeado por una cápside proteica que lo protege, la cual está formada por moléculas proteicas llamadas capsómeros (polipéptidos codificados por el virus, su número está determinado para cada virus); estos se distribuyen alrededor del ácido nucleico formando una simetría que puede tener forma icosaédrica, helicoidal o binaria, la cual combina partes de ambas simetrías (**Figura 2**). La simetría icosaédrica posee 20 caras triangulares y 12 vértices dando una forma más o menos esférica; mientras que en la simetría helicoidal el genoma forma una hélice que es rodeada por los capsómeros (Knipe y Howley, 2013).

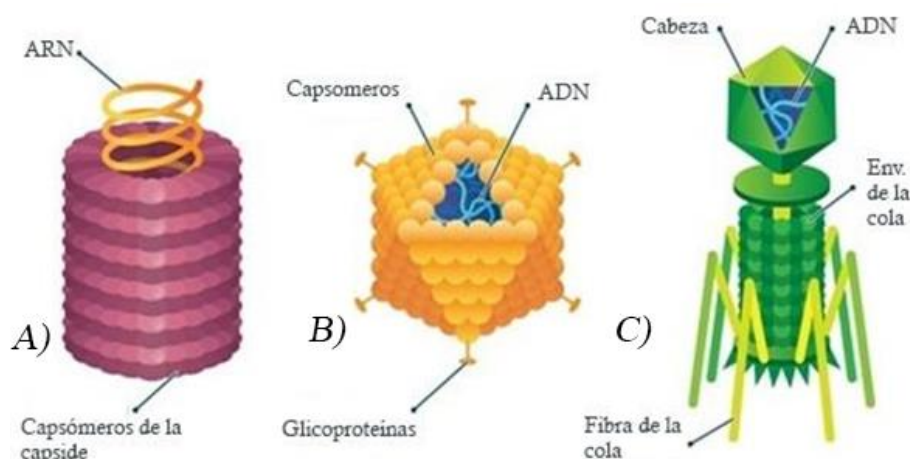


FIGURA 2. SIMETRÍAS VIRALES

Helicoidal (A), icosaédrica (B) y binaria (C)
(Imagen extraída de la web EMEI)



Envoltura

La envoltura es la membrana que se encuentra rodeando a la nucleocápside, está compuesta por lípidos y proteínas provenientes del citoplasma de la célula hospedadora que el virus toma al salir de ella; los lípidos provienen de la célula hospedadora, mientras que las proteínas de membrana son codificadas por el genoma viral. Los virus que emergen a través de la membrana plasmática poseen fosfolípidos y colesterol en proporciones características, mientras que aquellos que emergen de la luz del retículo endoplasmático casi no contienen colesterol (Knipe y Howley, 2013).

La primera parte del virus en tomar contacto con la célula hospedadora durante el proceso de infección es la envoltura, por lo que sus proteínas víricas específicas son fundamentales tanto para la unión del virión a la célula hospedadora, como para la liberación del virión después de la replicación (Madigan *et al.*, 2005)

Proteínas virales

Los virus pueden contener numerosas proteínas en su estructura, y se clasifican en:

- “Estructurales”: son las que están presentes en el virión.
- “No estructurales”: son aquellas que se producen durante el proceso de infección, pero no se incorporan a la partícula viral (MacLachlan y Dubovi, 2017).

Además, se reconocen otras dos clases de proteínas: reguladoras y accesorias (Uversky y Longhi, 2012).

Las proteínas “*estructurales*” cumplen diversas funciones que ayudan al virión a conformar su estructura y también intervienen en el proceso de unión a la célula hospedadora; éstas pueden dividirse en proteínas de superficie (glicoproteínas en la envoltura viral, ej. Hemaglutinina, Neuraminidasa, P27, GP40, entre muchas otras) y proteínas internas, que se ubican en la cara interna de la envoltura, entre los capsómeros.

Entre las proteínas “*no estructurales*”, algunas actúan dentro de la célula infectada durante la replicación, mientras que otras regulan la replicación o el ensamble del virus (Uversky y Longhi, 2012).



Las proteínas “reguladoras o accesorias” juegan un importante papel en el proceso de replicación viral, por ejemplo, controlando la velocidad de transcripción, controlando la expresión de diversos genes o modificando las funciones de la célula hospedadora (Uversky y Longhi, 2012).

Clasificación viral

Numerosos criterios pueden utilizarse para agrupar a los virus y facilitar su estudio, para ello puede tenerse en cuenta: el tipo de ácido nucleico (ADN o ARN), sus características (mono o bicatenario, lineal o fragmentado, polaridad positiva o negativa), la simetría de su cápside (helicoidal, icosaédrica o mixta), presencia o ausencia de envoltura, lugar de ensamblado final, tipo de liberación celular, entre otras características (Stanchi, 2007).

Basándose en la naturaleza del genoma viral y en la manera en que sintetizan su ARNm, en 1971, David Baltimore estableció un sistema de clasificación viral (**Figura 3**), el cual divide a los virus en 7 categorías:

- **Clase I:** Virus ADN bicatenario. En esta clase la transcripción y síntesis del ARNm se produce de forma similar a la ocurrida en la célula hospedadora.
- **Clase II:** Virus ADN monocatenario. Son virus que tienen una sola cadena de ADN, la cual puede tener polaridad positiva o negativa; estos virus deben formar una nueva cadena de ADN complementaria a la original, para obtener un intermediario de ADN bicatenario y poder sintetizar el ARNm.
- **Clase III:** Virus ARN bicatenario. En los virus ARN las ARN-polimerasas no catalizan la formación de ARN a partir de un molde ARN, sino que requieren un molde ADN (Madigan *et al.*, 2015). Todos los virus conocidos de la clase III poseen genoma segmentado, y el ARNm sólo se sintetiza de una hebra molde de cada segmento (Dimmock *et al.*, 2007), es decir que cada segmento se transcribe en forma independiente.



- **Clase IV:** Virus ARN monocatenario de polaridad positiva (ARN +). Estos virus necesitan generar una cadena complementaria negativa para formar un intermediario de ARN bicatenario antes de sintetizar el ARNm.
- **Clase V:** Virus ARN monocatenario de polaridad negativa (ARN -). El genoma tiene una secuencia de bases complementaria a la del ARNm, por lo que los virus pertenecientes a esta clase deben generar un intermediario ARN bicatenario sintetizando una hebra positiva, la cual se usa como molde para formar el ARNm.
- **Clase VI:** Virus ARN monocatenario de polaridad positiva retrotranscrito (ARN-RT). Estos virus realizan su replicación mediante la enzima Transcriptasa Reversa (RT), formando una hebra ADN a partir de la hebra de ARN.
- **Clase VII:** Virus ADN bicatenario retrotranscrito (ADN-RT). También realizan su replicación mediante retrotranscripción, pero en este caso realizan un intermediario ARN a partir de un molde ADN.

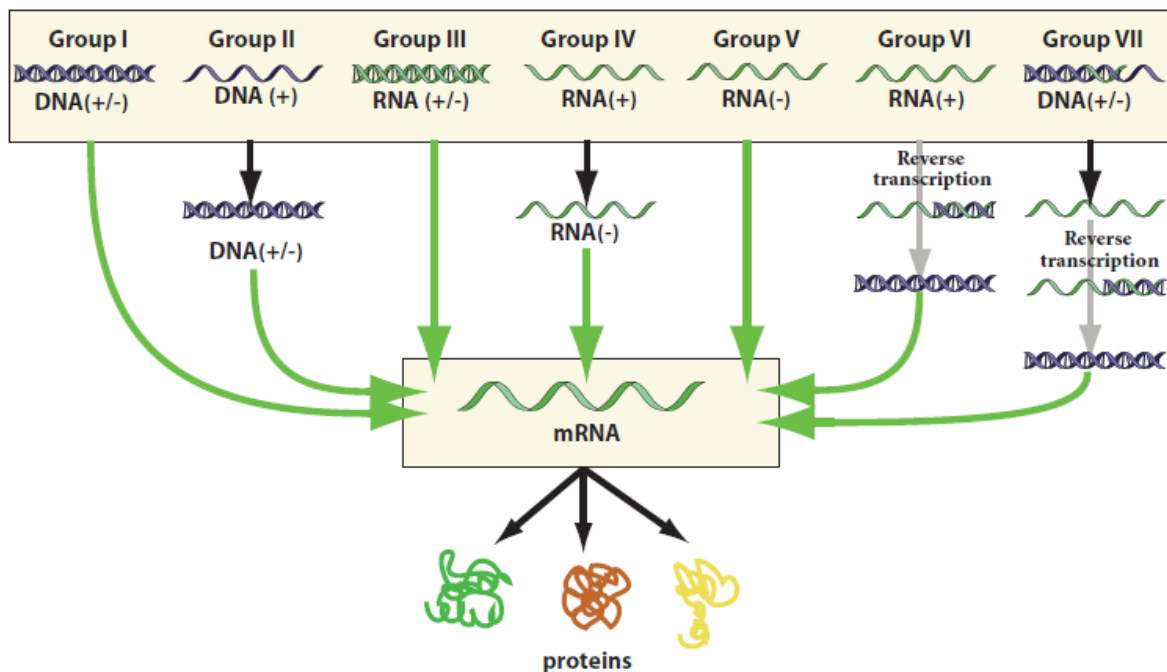


FIGURA 3. CLASIFICACIÓN VIRAL DE BALTIMORE.

(Fuente: David y Howley, 2013).



Ciclo de replicación viral

Una vez que el virus ingresa al organismo, éste debe tomar contacto con la célula hospedadora para comenzar con su ciclo de replicación. La manera en que el virus replica difiere entre las distintas familias virales, pero en todas ellas se reconocen cinco pasos fundamentales, la *unión* a la célula hospedadora, el *ingreso* del virión al interior de la célula, la *síntesis* del ácido nucleico y proteínas virales, el *ensamblado* de la nueva partícula viral, y, finalmente, la *liberación* de viriones de la célula.

Las etapas en un ciclo de replicación pueden esquematizarse en una curva llamada curva de crecimiento de una sola etapa (del inglés, *one step growth*), denominada así debido a que ilustra el período entre el ingreso del virus a la célula y la liberación de nuevos viriones maduros (**Figura 4**).

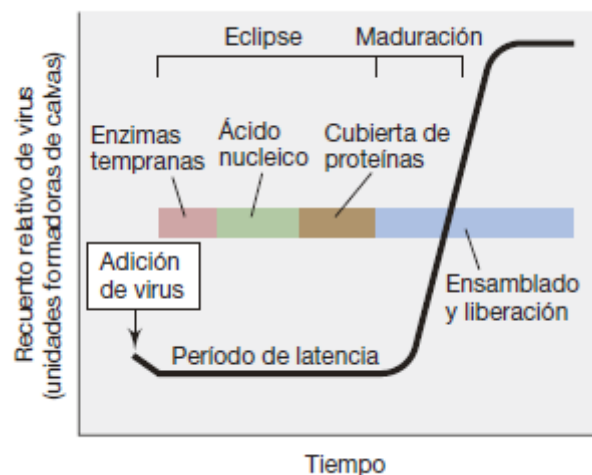


FIGURA 4. CURVA DE CRECIMIENTO DE UNA SOLA ETAPA

(Fuente: Madigan *et al.*, 2015)

En los primeros minutos tras la infección los virus ingresan en lo que se conoce como período *eclipse*, tras el cual no están disponibles para infectar nuevas células. Este período transcurre desde la penetración del virus hasta la aparición de nuevos viriones en el interior de la célula; durante este tiempo no es posible detectar partículas virales infectivas en el medio de cultivo hasta que se produce la liberación de los viriones desde la célula. (Madigan *et al.*, 2015)



Unión

La unión de los virus a la célula hospedadora se produce mediante la interacción entre proteínas de superficie del virión (o las espículas en el caso de los virus envueltos) con receptores presentes en la membrana celular y con factores de unión. Los receptores son en su mayoría proteínas, pero pueden ser también carbohidratos o lípidos, sin embargo, éstos no son tan comunes. La interacción virus - receptor es altamente específica, pero una familia de virus puede usar los mismos receptores (Dimmock *et al.*, 2007). Si el receptor no se encuentra presente en la célula la unión entre ambos no puede producirse, mientras que si se modifica la célula puede volverse resistente a la infección (Madigan *et al.*, 2015).

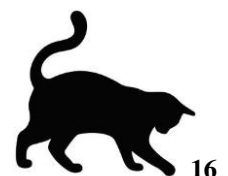
Los factores de unión ayudan a concentrar las partículas virales en la superficie celular, promoviendo la unión e infección (Knipe y Howley, 2013), y facilitando la unión a los receptores celulares. Los virus pueden unirse hasta a tres tipos de receptores sucesivamente, éstos pueden ser receptores de baja afinidad, receptores primarios o receptores secundarios (también llamados correceptores) (Dimmock *et al.*, 2007).

La interacción virus-receptor generalmente se realiza en forma directa, pero hay casos especiales en los cuales median proteínas adaptadoras, por ejemplo, anticuerpos. En este caso la fijación de anticuerpos al virus genera fagocitosis por parte de los macrófagos promoviendo la infección de los mismos (Knipe y Howley, 2013).

La unión entre el virus y la célula es influenciada por factores como la temperatura, pH y fuerzas iónicas, mientras que su mantención se debe a distintos tipos de uniones químicas, como puentes hidrógeno, fuerzas de Van der Waals y fuerzas electrostáticas (Stanchi, 2007). Esto es debido a que tanto la membrana viral como la membrana celular tienen polaridad negativa, por lo que tienden a repelerse entre sí.

Ingreso y desnudamiento

Una vez que el virus se une a la célula, debe atravesar la membrana plasmática para llegar al interior de la misma y liberar su material genético. Para lograrlo, el virus hace uso de los sistemas de señalización celular, utilizados para desencadenar el acceso a correceptores e inducir respuestas endocíticas, reprogramar vías de endocitosis e inducir condiciones



intracelulares que sean favorables para la infección (Knipe y Howley, 2013). Distintos estímulos inducen el ingreso del virión a la célula, entre ellos la unión a proteínas específicas celulares, proteólisis por parte de las enzimas de la célula hospedadora y exposición a un pH ácido (MacLachlan y Dubovi, 2017).

La entrada del virus puede producirse mediante dos mecanismos, ambos mediados por receptores: los virus desnudos utilizan distintas formas de *endocitosis* para abrirse paso al interior de la célula en una vesícula, mientras que los virus envueltos penetran la célula mediante *fusión de la membrana viral* con la membrana celular. Dependiendo del virus, el desnudamiento puede ocurrir después de que el virus haya entrado en la célula (en el caso de ingreso mediante endocitosis), o al mismo tiempo en que se produce la entrada (en virus que ingresan mediante fusión de membrana).

La **fusión** en el caso de virus envueltos se produce bajo condiciones neutras de pH (entrada independiente de pH). Ambas membranas, la envoltura en el caso del virus, y la membrana plasmática en la célula, toman contacto y se rompen en un punto en común, causando que los lípidos de ambas se mezclen y eventualmente se fusionen formando un *poro de fusión* (**Figura 5**). A medida que el poro crece la envoltura viral se incorpora completamente a la membrana plasmática y el genoma viral ingresa al citoplasma de la célula hospedadora (MacLachlan y Dubovi, 2017).

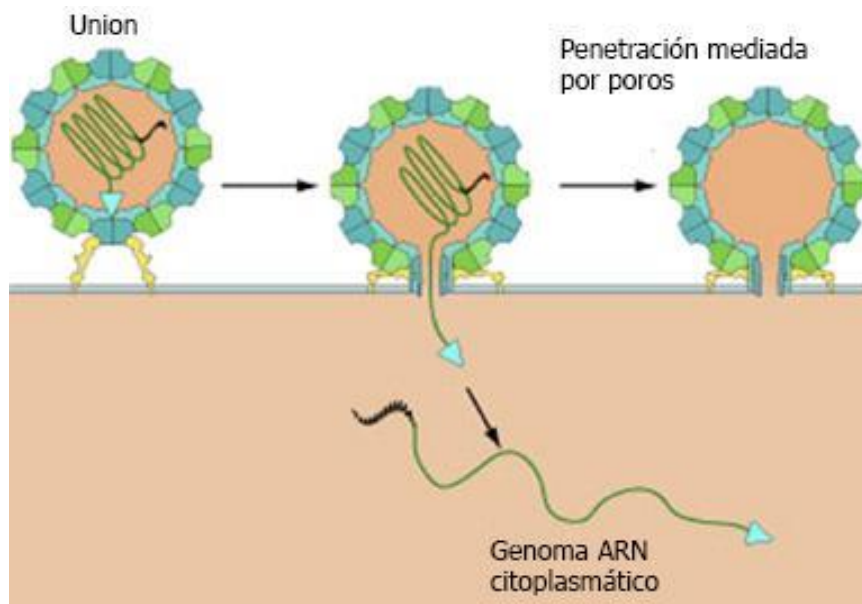


FIGURA 5.INGRESO VIRAL MEDIANTE FUSIÓN DE MEMBRANAS

(Adaptado de MacLachlan y Dubovi, 2017)



A diferencia de los virus envueltos, los virus desnudos ingresan a la célula mediante un proceso de endocitosis, en el cual el material extracelular (en este caso el virus) es internalizado en vesículas unidas a la membrana; el transporte de virus en vesículas les permite atravesar fácilmente las barreras celulares que normalmente impiden el paso de partículas del tamaño de un virus (Knipe y Howley, 2013). Existen dos mecanismos principales de endocitosis, la endocitosis mediada por clatrina y la endocitosis mediada por caveolina.

- La **endocitosis mediada por clatrin**as utiliza un complejo proteico para poder formar la vesícula que contendrá al virus y será introducida en la célula (**Figura 6**). La clatrina es reclutada por medio de proteínas adaptadoras a la membrana plasmática, en donde forma una malla de clatrina que cubre la vesícula y va adquiriendo curvatura hasta que se forma la vesícula endocítica completa (Gutiérrez y López, 2010). A medida que la vesícula profundiza en la célula su interior se acidifica, para algunos virus esto sirve como señal para inducir cambios estructurales en el virus que facilitan la liberación del genoma viral en la célula (MacLachlan y Dubovi, 2017).
- En el caso de la **endocitosis mediada por caveolas**, a diferencia de las clatrin (que son reclutadas a la membrana plasmática), las caveolinas son proteínas integrales que se encuentran asociadas a microdominios en la membrana, ricos en colesterol y esfingolípidos (también llamados balsas lipídicas) (Gutiérrez y López, 2010). Estas proteínas forman estructuras llamadas caveolas, que son invaginaciones presentes en la membrana celular, a las cuales entra el virus una vez que está unido a la célula. Las invaginaciones están cubiertas en su lado citoplasmático por caveolinas y luego son liberadas al interior celular por acción de dinaminas; la estructura en el interior de la célula recibe el nombre de caveosoma. A diferencia del sistema de clatrin, los caveosomas mantienen un pH neutro en el interior de la vesícula.



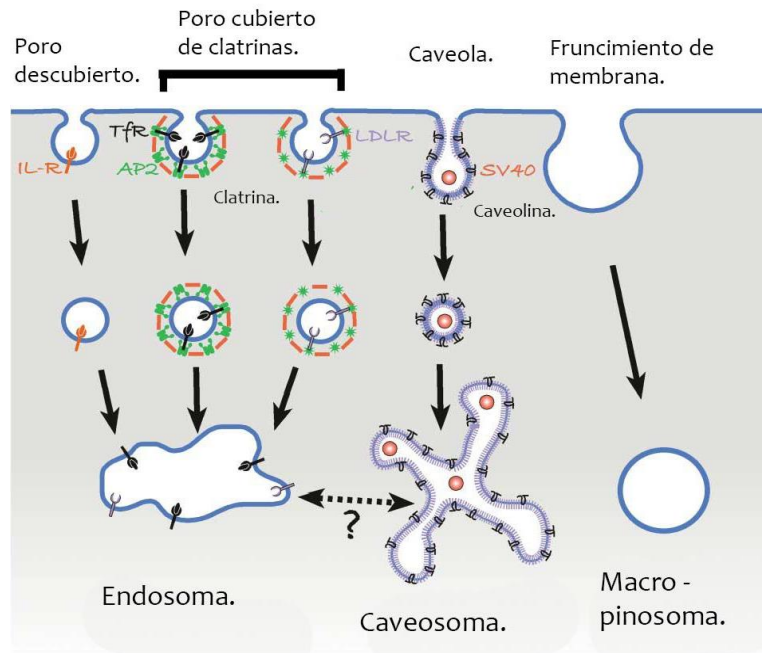


FIGURA 6. DISTINTAS VÍAS DE ENDOCITOSIS CELULAR
 (Adaptado de: Gonzales-Gaitán y Stenmark, 2003)

Síntesis de ácido nucleicos

Luego de que el virus se ha unido a la célula, ingresado en su interior y liberado el genoma en el interior celular, el siguiente paso en el ciclo de replicación es la expresión de proteínas virales y replicación del genoma vírico. Esta fase difiere notablemente entre las distintas familias virales dependiendo de la clase de material genético que posean, sea ADN o ARN, mono o bicatenario, de polaridad positiva o negativa, circular o lineal, o de un único o múltiples segmentos; todas las características del genoma influyen en la replicación del mismo.

Sea cual sea la estructura y estrategia de replicación de su genoma, todos los virus deben expresar sus genes como un ARN mensajero funcional, para poder dirigir la síntesis de proteínas virales (Knipe y Howley, 2013), por lo que las distintas estrategias de replicación se basan en la forma en que las distintas familias sintetizan su ARNm.

En el ciclo de replicación de la mayoría de los virus se distinguen dos periodos, el temprano y el tardío. En el **período temprano** se transcriben unos pocos genes a partir del ácido nucleico viral, los cuales llevan la información para sintetizar un ARNm que contiene la información requerida para la síntesis de proteínas virales tempranas, que permiten la expresión de la información del genoma viral (Stanchi, 2007). Por lo general las proteínas tempranas son

enzimas (como, por ejemplo, polimerasas de ácidos nucleicos) y proteínas que actúan para detener la transcripción y traducción en la célula hospedadora.

Por otro lado, en el **periodo tardío** se sintetizan los componentes estructurales del virión, u otras proteínas que no son necesarias hasta que comienza el ensamblaje del virión (Madigan *et al.*, 2015).

La transcripción del genoma de los virus ADN se produce en el núcleo (a excepción de los poxvirus, que lo hacen en el citoplasma), debido a que pueden utilizar polimerasas (como la ARN polimerasa II dependiente de ADN) y otras enzimas que pertenecen a la célula hospedadora para lograr sintetizar su ARNm; mientras que en el caso de la replicación del genoma, los virus ADN simples (ej., parvovirus, poliomavirus, papilomavirus) emplean las ADN polimerasas dependientes de ADN del hospedador, mientras que los virus más grandes y complejos (p. ej., adenovirus, herpesvirus, poxvirus) codifican sus propias polimerasas (Murray *et al.*, 2017)

En el caso de los virus ARN, generalmente la replicación se produce en el citoplasma celular (a excepción de los ortomixovirus y los retrovirus) y es independiente de la maquinaria transcripcional nuclear (Urcuqui y Ossa, 2008). Debido a que la célula animal no posee la maquinaria requerida para replicar ARN, estos virus deben codificar sus propias ARN polimerasas dependientes de ARN (replicasas y transcriptasas) para realizar la replicación y transcripción del genoma; pudiendo llevarlo a cabo mediante síntesis de ARN dependiente de ARN, o mediante síntesis de ADN dependiente de ARN (transcripción inversa), seguido por la replicación del ADN y transcripción del mismo.

Además, los virus ARN también necesitan aportar las enzimas para la síntesis y el procesamiento del ARNm. En el caso de virus ARN + el mismo genoma puede actuar como ARNm, las proteínas virales son traducidas a partir del genoma en forma de poliproteína, que es escindida por proteasas celulares y virales en proteínas activas (Murray *et al.*, 2017). Por otro lado, en el caso de los virus ARN - junto al genoma se debe introducir una polimerasa la cual produce un ARN + que se utiliza para sintetizar el ARNm.



Ensamble y liberación de los viriones

Una vez que se han sintetizado las estructuras necesarias es posible comenzar con el periodo de ensamblaje del virión. Dependiendo del virus, la liberación de las nuevas partículas virales de la célula hospedadora puede producirse como un proceso separado del ensamble, o bien ambos procesos pueden ocurrir simultáneamente (MacLachlan y Dubovi, 2017).

El proceso de ensamble consiste en la introducción del genoma vírico dentro de la partícula viral (cápside), en el caso de los virus con simetría icosaédrica las proteínas estructurales se asocian formando subunidades estructurales denominadas protómeros. En ciertos virus los protómeros son capaces de formar la cápside en ausencia de la molécula genómica (p. ej. parvovirus canino), mientras que para otros virus el genoma sirve como sitio de nucleación para el ensamblaje de protómeros, y la cápsula sólo se forma si hay una molécula genómica presente (p. ej. polyomavirus) (MacLachlan y Dubovi, 2017). Este proceso puede verse facilitado por proteínas de andamiaje u otras proteínas, algunas de las cuales son activadas o liberan energía durante la proteólisis (Murray *et al.*, 2017).

El lugar donde se produce el ensamblaje del virión depende del lugar donde se haya producido la replicación del genoma, y de si el virus tendrá envoltura o será desnudo. Los virus ADN producen su ensamblaje en el núcleo (a excepción de los poxvirus, que la realizan en el citoplasma), por lo que las proteínas requeridas para ello deben ser transportadas hacia el núcleo (Murray *et al.*, 2017). En el caso de los virus ARN y los poxvirus, el ensamblaje se produce en el citoplasma.

Los virus envueltos adquieren su envoltura a medida que las estructuras internas (nucleocápside, componentes de la matriz) atraviesan la célula. Para muchos virus envueltos la gemación se produce en regiones de membrana en la cual la mayoría de las glicoproteínas celulares han sido desplazadas por glicoproteínas virales, esto asegura que dichas proteínas sean reincorporadas al virión en el proceso de salida. (MacLachlan y Dubovi, 2017). En los virus envueltos, debido a que adquieren su envoltura a partir de membranas celulares, los procesos de ensamblaje y de liberación se producen al mismo tiempo.

Una vez que los viriones están completamente formados con su cápsula y su envoltura pueden ser liberados de la célula mediante lisis celular (destrucción de la célula), mediante exocitosis (formación de vesículas que contienen los viriones y son llevadas a la membrana celular, con



la cual se fusionan y los virus son expulsados de la célula) o mediante gemación (penetración de la membrana celular. En los procesos de endocitosis y gemación, a diferencia de la lisis, la célula se mantiene intacta.

La liberación de viriones al exterior de la célula les permite infectar nuevas células y así repetir el ciclo de replicación.

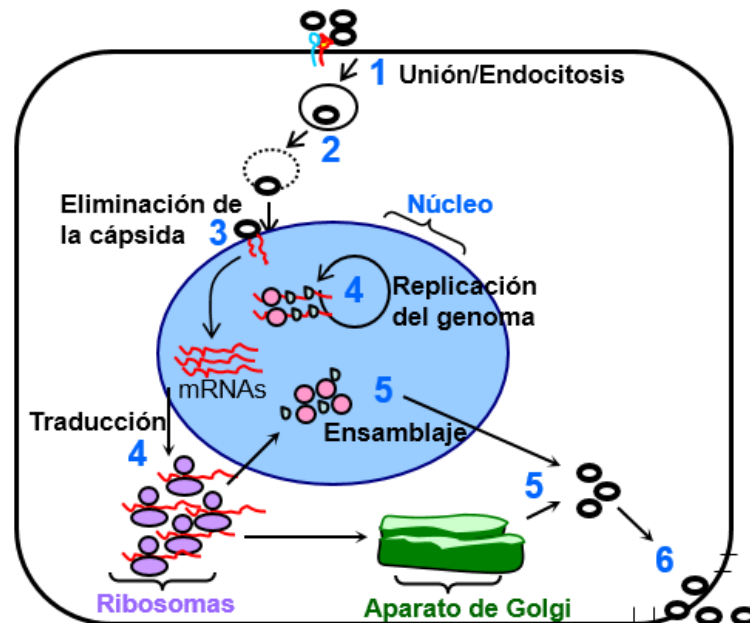


FIGURA 7. CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL

(Imagen extraída de la web Immunology)

DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES VIRALES

Con el transcurrir del tiempo se han desarrollado múltiples métodos para el diagnóstico de las infecciones virales, en la actualidad la investigación de técnicas diagnósticas se orienta a pruebas simples, que sean rápidas y cuenten con sensibilidad y especificidad, sin tener un costo demasiado elevado.

Independientemente del test elegido, es importante realizar correctamente los procedimientos al momento de tomar la muestra, así como su traslado y conservación; ya que la falta de cuidados en esta etapa puede alterar la muestra (ej., mediante contaminación bacteriana o fúngica) y debido a esto tener una menor posibilidad de realizar el diagnóstico. Para lograr una muestra adecuada también se debe tener en cuenta el tiempo de transporte, la temperatura (se



deben mantener a 4° C y no congelar, debido a que al descongelarse se puede alterar la estructura viral) y el medio que se utilice para transportar la muestra, ya que ello garantizará la conservación de partículas virales activas (Crespo Ortiz, 2000).

El mejor momento para tomar la muestra es cuando el animal comienza a mostrar signos clínicos de enfermedad, esto es, “*dentro de las primeras 72 horas, cuando el virus se excreta en concentraciones relativamente elevadas y todavía no se ha unido con anticuerpos*” (Sandin y Algorta, 2006, p. 2), mientras que el lugar del cual se obtiene la muestra dependerá del agente del cual se sospeche y de los signos que presente el animal. (MacLachlan y Dubovi, 2017)

Los métodos diagnósticos pueden clasificarse en **directos** o **indirectos**, según busquen demostrar la presencia del virus o alguno de sus componentes, o bien demuestren el contacto del organismo con el virus a partir de la determinación de anticuerpos. Dependiendo del test diagnóstico utilizado se puede detectar (MacLachlan y Dubovi, 2017):

- Presencia del virus,
- Antígenos virales,
- Ácidos nucleicos,
- Anticuerpos dirigidos contra dicho virus,
- Visualizar el agente

Los métodos directos se utilizan principalmente para detectar el agente viral o alguno de sus componentes, se encuentran aquellos métodos que:

- Detectan directamente el agente (Aislamiento viral)
- Detectan la presencia de antígenos virales (Inmunofluorescencia directa, Enzimoimmunoanálisis (ELISA), test de aglutinación)
- Detectan presencia de genoma viral (PCR)
- Visualizan directamente al agente (microscopía electrónica)



Por otro lado, los métodos indirectos son aquellos que determinan la presencia de anticuerpos mediante técnicas como Inmunofluorescencia indirecta, Enzimoimmunoanálisis o Western Blot.

TABLA 1. MÉTODOS Y TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO VIRAL

	QUÉ DETECTA	TÉCNICA UTILIZADA
MÉTODOS DIRECTOS	Presencia del agente viral	1. Aislamiento
	Antígenos virales	2. Inmunofluorescencia 3. Enzimoimmunoanálisis (ELISA) 4. Aglutinación en látex
	Genoma viral	5. PCR
	Visualización directa	6. Microscopía electrónica
MÉTODOS INDIRECTOS	Anticuerpos	Inmunofluorescencia Enzimoimmunoanálisis (ELISA) 7. Western blot.

A continuación, se explicará brevemente en qué consisten las distintas técnicas diagnósticas.

- 1. Aislamiento viral:** Este método diagnóstico permite la detección del agente viral o de sus componentes mediante el desarrollo del virus en un medio de cultivo apropiado. Para lograrlo, se utilizan líneas celulares que permiten el crecimiento del virus inoculado en ellas. Una vez que el virus se ha desarrollado (alrededor de 14 días, dependiendo del agente) se procede a identificarlo mediante el efecto citopático (EC) que el virus produjo en las células (cambios morfológicos relacionados a la patogenicidad del virus) (Murray *et al.*, 2017).

El EC puede ayudar a relacionar virus desconocidos con familias virales ya establecidas, y de esta forma, elegir otras pruebas diagnósticas para lograr su identificación (Dimmock *et al.*, 2007). En caso de que el EC no sea evidente o no se produzca se debe reconocer la presencia de virus mediante otros métodos, ejemplo, la hemadsorción o hemaglutinación.



2. **Inmunofluorescencia (IF):** Permite la detección de antígenos virales (IF Directa) o de anticuerpos antivirales (IF Indirecta) mediante la utilización de anticuerpos marcados con isotiocianato de fluoresceína. Esta sustancia se vuelve fluorescente al ser expuesta a luz ultravioleta, por lo que evidencia la unión antígeno - anticuerpo y permite visualizarla en un microscopio de fluorescencia (Sandin y Algorta, 2006).
3. **Enzimoimmunoensayo (EIA):** Es también denominado Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA) y pueden ser diseñados para detectar antígenos (ELISA directo) o anticuerpos (ELISA indirecto). El ELISA directo se basa en la captura de antígenos/anticuerpos a través de anticuerpos específicos unidos a una fase sólida (microplacas). Luego de producida la unión antígeno - anticuerpo (ag-ac) se añade un nuevo anticuerpo que se encuentra marcado con enzima (generalmente Fosfatasa Alcalina o Peroxidasa), al aplicar el sustrato requerido por la enzima se produce una coloración que permite demostrar la reacción (Sandin y Algorta, 2006). En el caso de ELISA indirecto el procedimiento es muy similar, la diferencia radica en que la enzima marcada no se encuentra en el anticuerpo que se une al antígeno, si no en anticuerpos anti-inmunoglobulina que se unen al anticuerpo primario. Es posible cuantificar la reacción mediante el uso de un espectrofotómetro, para medir la cantidad de anticuerpos marcados con enzima que se han unido al antígeno capturado en la microplaca (MacLachlan y Dubovi, 2017).

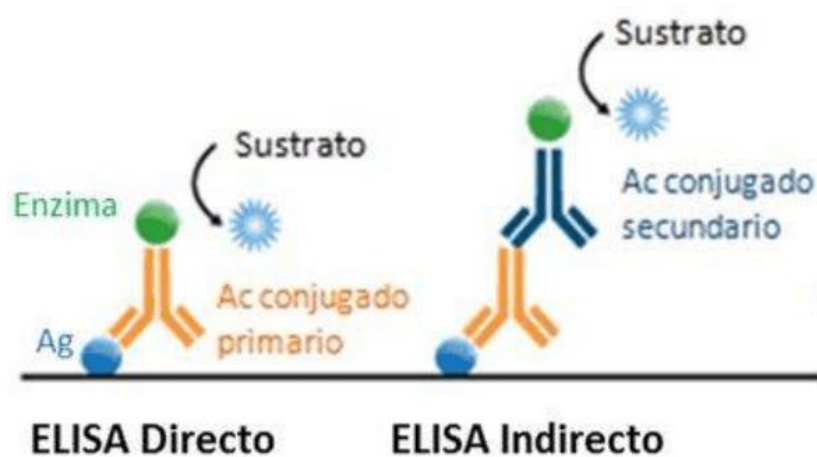


FIGURA 8. ESQUEMATIZACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE ELISA DIRECTA E INDIRECTA

(Imagen adaptada de la web filadd)



4. **Aglutinación en látex:** se realiza mediante la fijación de anticuerpos específicos a eritrocitos (hemaglutinación) o partículas de látex (Sandin y Algorta, 2006). Si los antígenos buscados se encuentran presentes en la muestra analizada, se producirá una reacción de aglutinación que puede observarse a simple vista. La principal desventaja de este ensayo es la producción de reacciones cruzadas ante la presencia de otros antígenos (Crespo Ortiz, 2000), por lo que requiere utilizar otras pruebas para complementar o confirmar el diagnóstico.

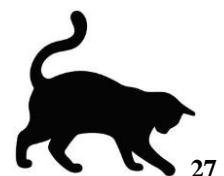
5. **Reacción en Cadena de Polimerasa:** la PCR (del inglés, *Polymerase Chain Reaction*) es una técnica de Biología Molecular, mediante la cual, *in vitro*, se sintetizan secuencias específicas de ADN mediante la utilización de primers (secuencias de ADN complementarias a los extremos 5' y 3' de las secuencias por amplificar). Crespo Ortiz describe en su artículo que “mediante esta técnica se pueden encontrar cantidades mínimas de un agente infeccioso en una muestra clínica, gracias a la amplificación selectiva y repetitiva de una secuencia de nucleótidos de un microorganismo determinado”. Para lograrlo se debe desnaturalizar el ADN de la muestra mediante su exposición a alta temperatura (95°C), luego se hibridan los primers (es decir, la unión de los mismos a las cadenas de ADN) y finalmente se extienden mediante la enzima ADN polimerasa para sintetizar dos nuevas bandas de ADN. (Crespo Ortiz, 2000). Para el caso de virus con genoma ARN, previamente se debe utilizar una retrotranscriptasa para convertir el genoma en ADN.

El resultado final es la producción de miles de copias del fragmento ADN delimitado por los primers, y, una vez sintetizadas, dicho producto de amplificación se puede visualizar en un gel de agarosa, por hibridación con sondas marcadas, o tinciones especiales (Sandin y Algorta, 2006).

6. **Microscopía electrónica:** permite la visualización directa del virus, ya que la morfología de cada agente permite asignarlo a una determinada familia. Para poder observar el virus es necesario teñirlo con tinciones especiales (sales de metales pesados) y no permite observar estructuras internas, sólo su morfología exterior (Crespo Ortiz, 2000). Es una técnica poco utilizada ya que no posee gran sensibilidad, mientras que requiere de equipamiento costoso y técnicos entrenados.



7. **Western Blot:** permite definir el estadio de infección del individuo según el tipo de anticuerpo que reacciona con los antígenos que contenga el suero (la Inmunoglobulina M aparece en estadios tempranos de infección mientras que la Inmunoglobulina G es más tardía). Para esta técnica se realiza una corrida electroforética de las proteínas virales en un gel de poliacrilamida, lo cual permite separar las proteínas, y transferirlas, posteriormente, a una membrana de nitrocelulosa. Al enfrentar los antígenos (proteínas) con el suero del paciente, los anticuerpos presentes en el suero reaccionan ante las mismas; para evidenciar esta reacción se añaden anticuerpos marcados con enzimas (anti-anticuerpo) los cuales producen coloración cuando se le agrega el sustrato correspondiente. Las bandas coloreadas se comparan con bandas de control lo que permite determinar contra qué proteínas están dirigidas los anticuerpos del paciente (Sandin y Algorta, 2006).



CAPÍTULO 2

GENERALIDADES DE LOS RETROVIRUS

La familia *Retroviridae* comprende numerosos virus que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, encontrándose en la mayoría de animales tales como mamíferos, reptiles, aves y peces. El nombre *Retroviridae* se debe a la presencia de una enzima característica de esta familia, la Transcriptasa Inversa o Reversa (Quinn *et al.*, 2011).

Las infecciones por retrovirus generalmente se encuentran confinadas a una sola especie hospedadora y no suelen cruzar la barrera entre especies (MacLachlan y Dubovi, 2017). Estos virus producen diversos efectos en el hospedador, pudiendo ocasionar desde infecciones benignas hasta infecciones severas causando inmunodeficiencias y enfermedades tumorales (Stanchi, 2007). A continuación, se describirán su clasificación, estructura, y forma de replicación.

Clasificación

Esta familia se divide a su vez en dos subfamilias: Orthoretroviridae y Spumaretroviridae, y en siete géneros: Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus, Lentivirus (parte de la subfamilia Orthoretroviridae) y Spumavirus (parte de Spumaviridae). Los virus incluidos en estas subfamilias son potencialmente oncogénicos, a excepción de los Lentivirus (caracterizados por producir infecciones lentas, con un largo periodo de incubación) y los Spumavirus (que aún no han sido asociados a enfermedades) (MacLachlan y Dubovi, 2017).

Los Alpharetrovirus, Betaretrovirus y Gammaretrovirus son considerados virus “simples”, debido a que sólo codifican los genes estructurales *gag*, *pro*, *pol* y *env*, mientras que los Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus, Lentivirus, y Spumavirus son considerados “complejos” por codificar además de los genes antes mencionados, ciertas proteínas regulatorias (Knipe y Howley, 2013).



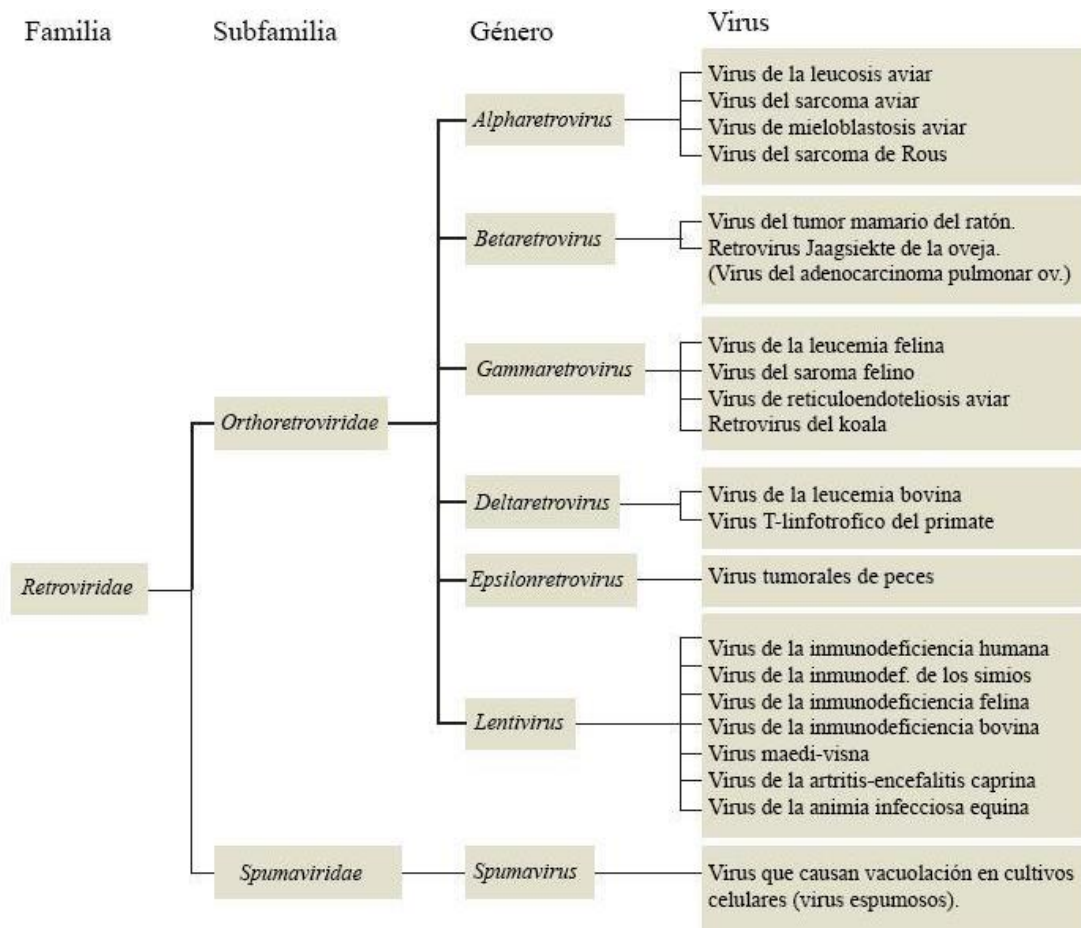


FIGURA 9. CLASIFICACIÓN DE LOS RETROVIRUS

(Adaptado de Markey *et al.*, 2013)

Anteriormente, los retrovirus también se clasificaban en base a la morfología y posición del núcleo, dividiéndose en cuatro categorías (Markey *et al.*, 2013):

- Tipo A: doble membrana intracelular, que carece de formas de gemación.
- Tipo B: núcleo extracelular, esférico y excéntrico.
- Tipo C: núcleo central, esférico.
- Tipo D: Núcleo cilíndrico.



Estructura

Los retrovirus son virus de morfología esférica, con un diámetro entre 80 a 100 nm y una envoltura que rodea una cápside icosaédrica. En su interior poseen dos copias idénticas de una hebra simple ARN⁺ y algunas proteínas esenciales, como por ejemplo la enzima transcriptasa inversa. La envoltura es adquirida a partir de la membrana plasmática de la célula hospedadora, de la cual el virus toma una parte al salir de la misma (Markey *et al.*, 2013). La presencia de una envoltura lipídica permite que estos sean inactivados fácilmente por solventes lipídicos y detergentes, sin embargo, son más resistentes que otros virus a la radiación.

El genoma de los retrovirus incluye cuatro genes principales que codifican las proteínas virales, estos son:

- Gen *gag* (antígeno específico de grupo): Codifica las principales poliproteínas: las proteínas de matriz, cápside y nucleocápside.
- Gen *pro* (proteasa): Codifica la proteasa encargada de facilitar la maduración viral.
- Gen *pol* (poliproteína): Codifica proteínas multifuncionales, como por ejemplo diversas polimerasas.
- Gen *env* (envoltura): Codifica las proteínas de la envoltura, superficie y transmembrana.

Replicación

El genoma diploide requiere de un paso de transcripción inversa durante el ciclo de replicación viral, con lo cual el genoma ARN es convertido a una copia ADN doble cadena (MacLachlan y Dubovi, 2017).

El ciclo de replicación viral de los retrovirus comienza con la unión de glicoproteínas (GP) de superficie de la envoltura con receptores celulares de superficie (Markey *et al.*, 2013). Esta unión es altamente específica y provoca que el rango de hospedadores sea restringido, debido a que la especificidad de los receptores define tanto la susceptibilidad de la especie hospedadora, así como también el tropismo celular (MacLachlan y Dubovi, 2017). La unión virus - célula induce cambios conformacionales en la proteína de la envoltura que permiten la fusión de ambas membranas y facilitan la entrada del núcleo viral al citoplasma celular (Quinn *et al.*, 2011).



Desde el momento en que el virus se encuentra dentro de la célula, la enzima Transcriptasa Reversa (TR) sintetiza una copia ADN doble cadena a partir de la de la hebra simple ARN+ del virus. “La TR codificada por el gen *pol* utiliza el ARNt del virión como cebador para sintetizar un ADN complementario (ADNc) de cadena negativa. La RT actúa, igualmente, como una ribonucleasa H, degrada el genoma de ARN y luego sintetiza la cadena positiva de ADN.” (Murray *et al.*, 2017). Durante el proceso de síntesis de AND en los extremos se añaden secuencias denominadas “LTR” (del inglés, *Long Terminal Repeats*). Estas son secuencias repetidas que contienen cientos de pares de bases, en las cuales se encuentran importantes secuencias promotoras y potenciadoras involucradas en la transcripción del ARN viral (Markey *et al.*, 2013).

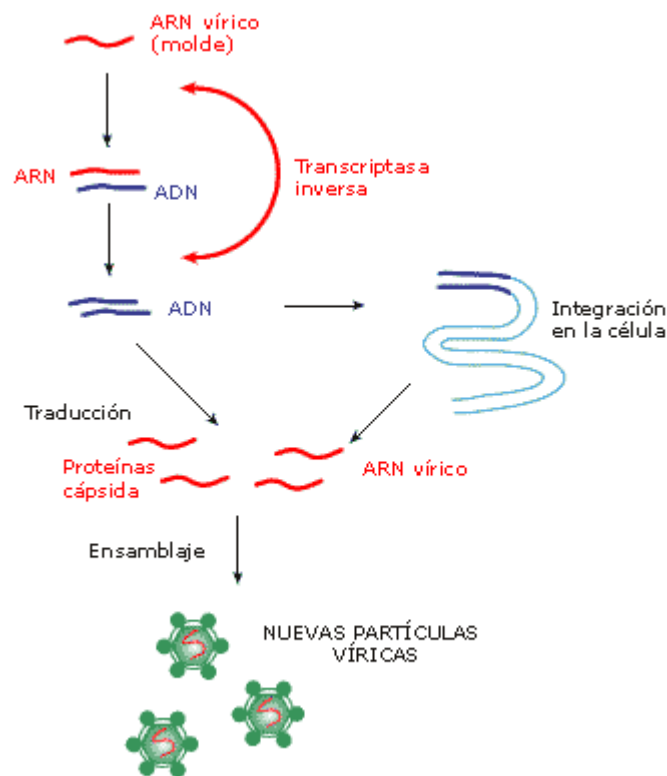


FIGURA 10. PROCESO DE TRANSCRIPCIÓN INVERSA
(Imagen extraída de la web EducarChile)

La síntesis de este ADN (provirus) toma lugar en el citoplasma de la célula, tras lo cual se moviliza al núcleo donde mediante una enzima codificada por el virus (integrasa), el provirus se integra al genoma de la célula hospedadora (MacLachlan y Dubovi, 2017). En el caso de

ciertos retrovirus, si el provirus se inserta en un lugar cercano a los genes que regulan la división celular, esto podría incrementar la tasa de mitosis generando riesgo de inducir neoplasias; éste fenómeno es denominado mutagénesis insercional (Quinn *et al.*, 2011).

Una vez ocurrida la integración del ADN, la síntesis de ARN vírico se produce mediante la maquinaria transcripcional celular utilizando la ARN polimerasa II de la célula hospedadora (Murray *et al.*, 2017). Posteriormente la molécula de ARN es transportada al citoplasma, donde mediante la acción de los ribosomas se traduce a proteínas virales (GAG, POL y ENV) (Stanchi, 2007).

Finalmente, los viriones son ensamblados en la membrana plasmática, el ARN se empaqueta y junto a proteínas GAG forman el núcleo viral; tras lo cual abandonan la célula hospedadora mediante un proceso de gemación a través de microdominios de membrana llamados “balsas lipídicas”. Al abandonar la célula los viriones se rodean de la membrana celular, que contiene incrustadas glicoproteínas de la envoltura (MacLachlan y Dubovi, 2017).

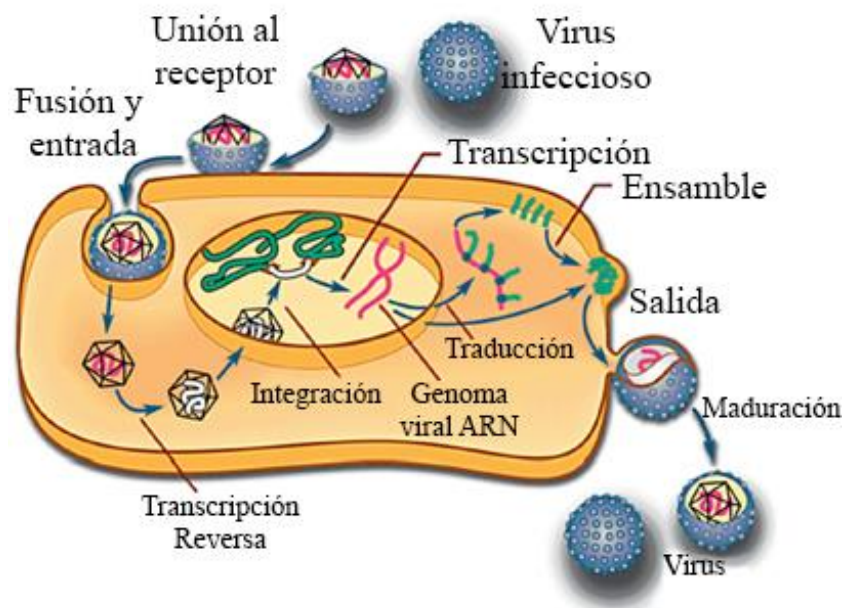


FIGURA 11. CICLO DE REPLICACIÓN DE LOS RETROVIRUS

(Imagen adaptada de MacLachan y Duvobi, 2017)



CAPÍTULO 3

INMUNODEFICIENCIA FELINA

La inmunodeficiencia felina es causada por un retrovirus perteneciente al género *Lentivirus*, llamado Virus de la Inmunodeficiencia Felina (VIF). Las enfermedades producidas por *Lentivirus* se caracterizan por producir infecciones lentas (de ahí su nombre), con largos periodos de incubación que pueden tomar años hasta producir síntomas de enfermedad. Por su parte, el VIF ocasiona una enfermedad crónica multisistémica caracterizada por un síndrome de inmunosupresión que conlleva a infecciones oportunistas y diversa sintomatología clínica.

Estructura

El Virus de la Inmunodeficiencia Felina está constituido por una envoltura lipídica que contiene glicoproteínas de superficie, una cápside icosaédrica y un núcleo que contiene el genoma ARN+. Debido a su estructura lipídica, es un virus que se inactiva fácilmente en el ambiente y ante contacto con sustancias desinfectantes (Skyes, 2014).

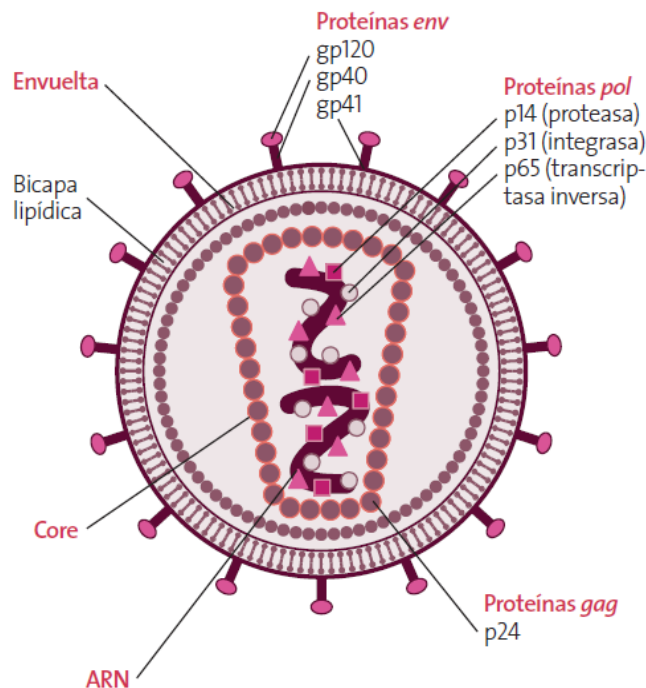


FIGURA 12. ESTRUCTURA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA FELINA

(Fuente: Colado y Pérez, 2010)



Como ya se mencionó en la clasificación viral, el genoma del VIF está conformado por: tres genes principales (*gag*, *pol* y *env*), genes reguladores como *rev*, *vif* y *orf*, y fragmentos LTR (Long Terminal Repeats) en sus extremos (Colado y Pérez, 2010).

- El gen *gag* codifica la proteína nuclear P24, la cual se utiliza para el diagnóstico del virus.
- El gen *env* codifica las glicoproteínas GP40, GP41 y GP120. La variabilidad del gen *env* da como resultado la existencia de cinco subtipos de VIF.
- El gen *rev* codifica una proteína reguladora presente en el núcleo de células infectadas, que se encarga del transporte de transcripciones ARN parcialmente empalmadas. (Kenyon y Lever, 2011).
- El gen *vif* codifica una proteína requerida para la infectividad viral, contrarrestando ciertas desaminasas celulares. (Kenyon y Lever, 2011).
- El gen ORF-A codifica la proteína OrfA, necesaria para la replicación del virus.
- Los fragmentos LTR poseen información requerida para la expresión génica.

Debido a diferencias en la región hipervariable del gen *env* se han reconocido cinco subtipos del virus de la inmunodeficiencia felina: A, B, C, D y E; siendo los subtipos A y B los más diagnosticados (Colado y Pérez, 2010). Además de éstos cinco subtipos, es posible encontrar variantes recombinantes (como A/B, A/C, B/D, B/E y A/B/C), lo cual dificulta el desarrollo de tests diagnósticos y vacunas (Skyes, 2014).

Acorde a Colado y Pérez, “*Los estudios realizados de seroprevalencia demuestran que un mismo gato puede estar infectado por diferentes subtipos del virus, por lo tanto, no existe una protección cruzada entre ellos y puede ocurrir un intercambio de segmentos genéticos que codifican la proteína ENV de diferentes subtipos en un mismo gato.*”



Epidemiología

Actualmente los subtipos A y B se han detectado mundialmente, mientras que en Sudamérica específicamente sólo se han detectado los subtipos B y E, siendo este último únicamente identificado en Argentina. (Teixeira *et al.*, 2012). La prevalencia de VIF es muy variable alrededor del mundo, siendo menor en gatos sanos que en gatos enfermos; en diversos estudios se determinó que la prevalencia es mayor en gatos macho adultos enteros (la edad promedio de diagnóstico de VIF es entre los 6 y 8 años), por sus hábitos de peleas territoriales que favorecen la transmisión del virus. Así mismo, también aumenta en gatos con un estilo de vida exterior (Greene, 2012). Por otro lado, en hogares donde la convivencia entre gatos es pacífica el riesgo de transmisión es muy bajo.

El VIF puede encontrarse en saliva, sangre, suero y plasma, y se transmite principalmente mediante la inoculación del virus presente en saliva, a través de mordeduras. De forma experimental se ha descrito la transmisión transplacentaria, durante el parto y a través de la leche, pero en forma natural no son formas de transmisión comunes. La transmisión venérea no ha sido demostrada, pero se ha detectado el virus en semen y la inoculación experimental del mismo en gatas produjo transmisión de la enfermedad. Debido a que el virus se encuentra en sangre, la transmisión a partir de transfusiones sanguíneas es posible (Skyes, 2014).

En el caso de transmisión de madre a hijos sólo una parte de la camada adquiere infección persistente, dependiendo de la carga viral de la madre en el momento de la gestación (estadios de infección aguda tienen mayor probabilidad de transmitir la infección a más fetos) (Colado y Pérez, 2010).

Patogenia

Una vez que el virus se encuentra dentro del organismo el ingreso a la célula se produce mediante la unión de la GP120 al receptor celular CD134; esto produce un cambio en la conformación de esta glicoproteína lo que le permite interactuar con el correceptor CXCR4 y producir la fusión de la membrana celular con la envoltura viral, facilitando el ingreso del virus (Teixeira *et al.*, 2012). El VIF afecta principalmente linfocitos T CD4+ y T CD8+, pero también



es capaz de infectar linfocitos B, macrófagos de ganglios regionales y órganos linfoides como el bazo y el timo.

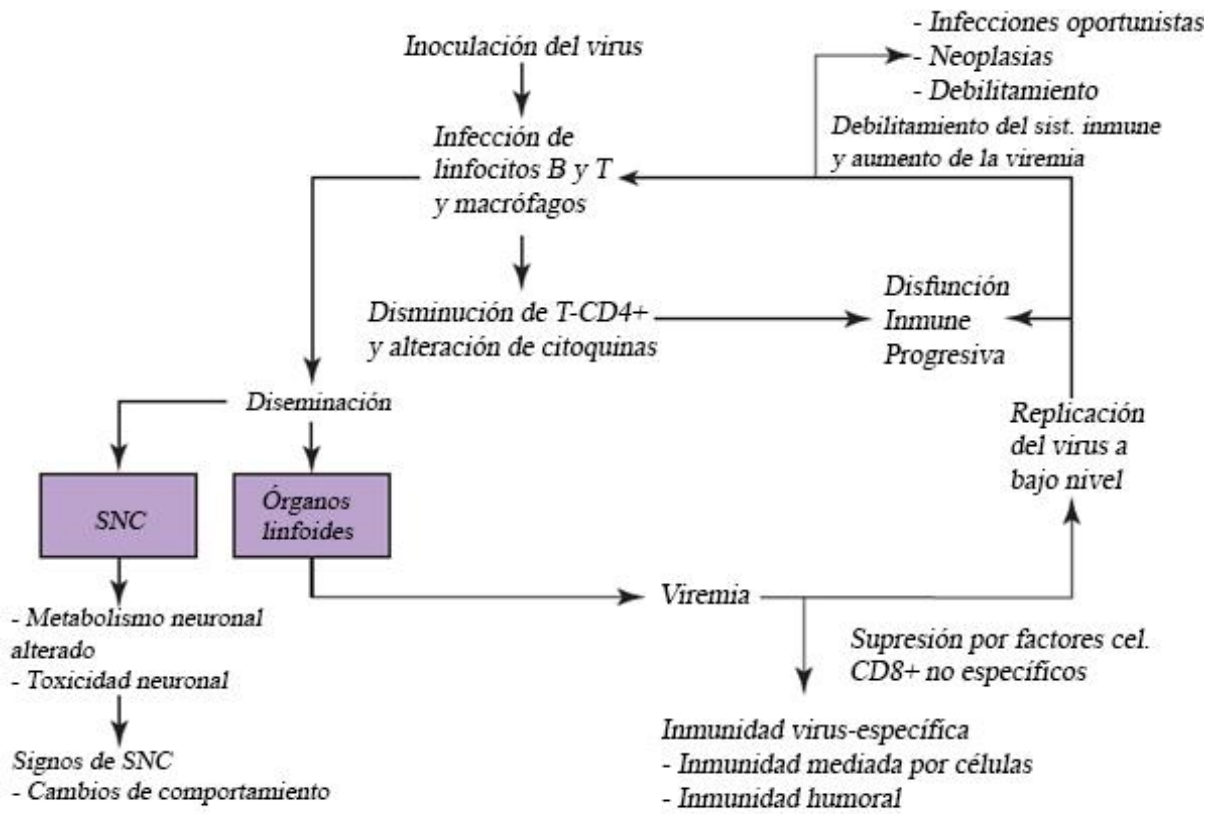


FIGURA 13. PATOGÉNESIS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA FELINA

(Imagen adaptada de Greene, 2012)

Luego del ingreso del virus a la célula se distinguen tres estadios de infección:

1. **Infección aguda**: cuando el virus replica en tejido linfoide es posible detectar una alta concentración viral en sangre a partir de las 2 semanas post-infección; la mayor viremia es producida entre las 8 y 12 semanas post-infección. Al mismo tiempo se produce una disminución de las células T CD4+ y CD8+ en sangre periférica que es acompañado de síntomas inespecíficos de enfermedad, tales como fiebre, decaimiento, anorexia, pérdida de peso, linfadenopatía y linfopenia transitoria. Estos signos suelen pasar desapercibidos para el responsable del felino (Colado y Pérez, 2012). Durante la fase aguda también son infectadas las células T-reg (T-reguladoras) ocasionando su activación, lo que induce una



inhibición de la proliferación de los linfocitos T CD4+ y CD8+, causando su apoptosis (Skyles, 2014).

La viremia produce la diseminación del virus al resto del organismo llegando a órganos como riñones, pulmones, tracto gastrointestinal y cerebro, tras lo cual la concentración viral en sangre disminuye como resultado de la respuesta inmune del hospedador (Greene, 2012): No obstante, a pesar del desarrollo de respuesta celular y humoral el animal es incapaz de eliminar el virus, e ingresa en un estado de infección persistente.

2. ***Infeción subclínica:*** una vez que se ha producido la respuesta inmune, si bien ésta no es del todo efectiva permite que el animal mantenga una baja carga viral; este estado puede mantenerse por varios años o incluso durar toda la vida, presentando pocos signos clínicos de enfermedad. A medida que progresa la infección se produce una reducción en el número de linfocitos T CD4+ que lleva a la inversión del ratio CD4+/CD8+, esto es causado por destrucción de los linfocitos T CD4+ y activación de T CD8+ (Colado y Pérez, 2010).

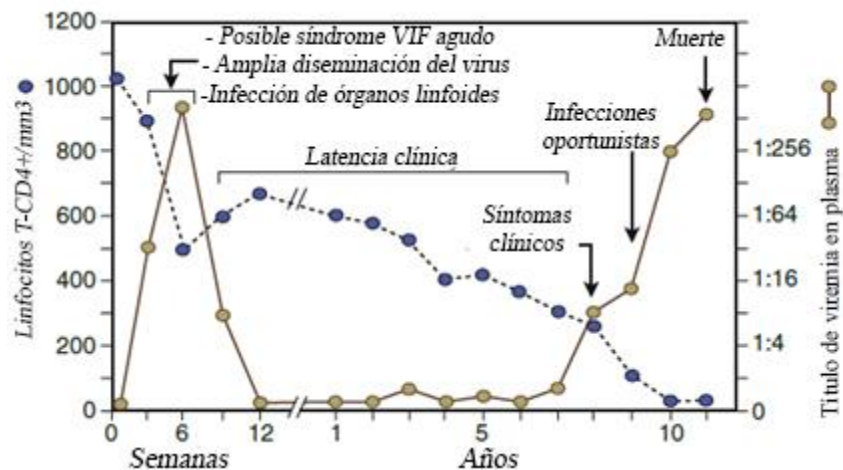


FIGURA 14. VARIACIÓN EN LOS NIVELES DE LINFOCITOS T-CD4+/CD8+ DURANTE LA INFECCIÓN DE VIF

(Adaptado de Skyles, 2014)

Además, ocurren dos eventos que resultan en una disfunción inmune: Inmunosupresión e hiperactivación del sistema inmune (Tompkins, 2008).

- *Inmunosupresión:* se manifiesta como una falta de respuesta a los antígenos virales, mitógenos e inhabilidad de producir una respuesta inmune primaria ante patógenos secundarios, a causa de una alteración en la producción de citoquinas. Durante la fase inicial o durante la fase asintomática se detectan altos niveles de interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquina 10 (IL-10), pero a medida que avanza la enfermedad se produce una disminución en los niveles de interleuquina 2 (IL-2), interleuquina 12 (IL-12) y TNF, y un incremento en el nivel de IL-10 (Colado y Pérez, 2010); éste incremento en el cociente IL-10/IL-12 conlleva a una respuesta deficiente ante patógenos secundarios a causa de una disrupción en la producción de citoquinas, debido a que la IL-12 estimula la producción de INF- y del TNF (ambos parte del sistema de inmunidad innata), mientras que el IL-10 inhibe la producción de IL-12 (Taniwaki *et al.*, 2013).
- *Hiperactivación del sistema inmune:* los gatos VIF+ presentan una marcada hiperactivación de los linfocitos T y B, que se manifiesta como una hipergammaglobulinemia policlonal (gatos infectados producen una respuesta policlonal de IgG a las 6 semanas post-infección), y como linfocitosis que inicia en la fase aguda de la infección y se mantiene hasta que se desarrolla el estadio final de enfermedad (Tompkins, 2008).



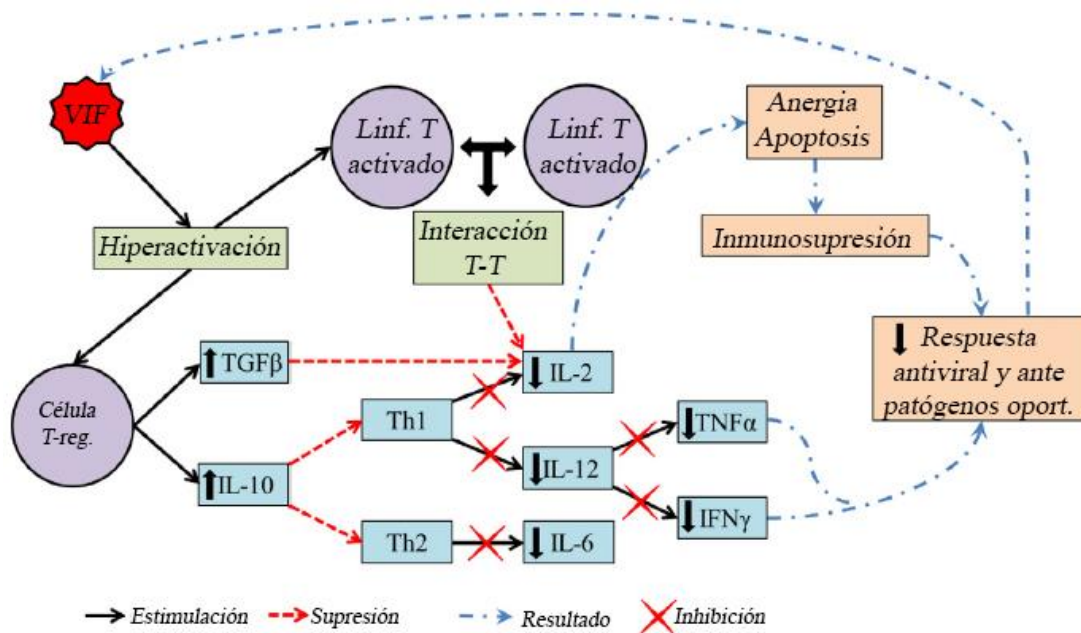


FIGURA 15. INMUNOSUPRESIÓN E HIPERACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE

(Imagen adaptada de Taniwaki *et al.*, 2013)

La progresión de la fase subclínica dependerá de factores tales como el subtipo de VIF, infecciones con agentes que activen la transcripción del virus y de la respuesta inmune del hospedador (Greene, 2012).

3. ***Infección terminal:*** A medida que avanza la infección una proporción de gatos FIV-positivo desarrollan la fase terminal de la enfermedad, acompañada por linfadenopatías y síndrome de inmunodeficiencia. Esta fase está caracterizada por una severa inmunodepresión (consecuencia de la reducción de anticuerpos circulantes) que conlleva al desarrollo de enfermedades causadas por agentes oportunistas, infecciones secundarias, neoplasias y desórdenes neurológicos (Skyes, 2014).

No todos los gatos VIF+ presentan el estadio final de infección, sino que algunos permanecen infectados persistentemente en forma subclínica (MacLachlan y Dubovi, 2017).



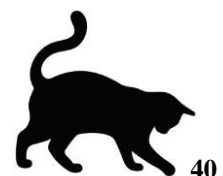
Hallazgos clínicos

Los signos clínicos presentados varían según el estadio de infección en el que esté el individuo. En la fase aguda de la enfermedad los signos clínicos son leves, tales como fiebre y decaimiento. Algunos gatos pueden presentar anorexia, pérdida de peso, linfadenopatía y linfopenia transitoria; que usualmente resultan desapercibidos por el dueño (Colado y Pérez, 2012). En infecciones experimentales también se ha descrito la ocurrencia de enteritis aguda, estomatitis, dermatitis, conjuntivitis y enfermedad del tracto respiratorio (Greene, 2012).

En aquellos individuos que alcanzan el estadio terminal de la enfermedad los signos clínicos que se presentan son un resultado de infecciones oportunistas, neoplasias, mielosupresión y desórdenes neurológicos.

Los signos clínicos más frecuentes son:

- Fiebre
 - Anorexia
 - Infecciones oportunistas
 - Gingivitis / estomatitis
 - Neoplasias
 - Diarreas
 - Alteraciones oculares
 - Alteraciones neurológicas
 - Anemias
 - Enfermedades mieloproliferativas
 - Alteraciones Renales
-
- Infecciones oportunistas: en gatos VIF+ se han reportado infecciones oportunistas ocasionadas por bacterias, virus, hongos, protozoarios y parásitos. Las más frecuentes se encuentran asociadas al tracto respiratorio (como Herpesvirus o Calicivirus) y ocasionan infecciones más graves y persistentes que en gatos sanos. “*Hasta en un 25% de los gatos infectados presentan enfermedades respiratorias crónicas: conjuntivitis, rinitis, bronquitis, bronquiolitis y neumonitis.*” (Colado y Pérez, 2010, p.112). Otras infecciones secundarias frecuentes son infecciones de piel, éstas pueden ser bacterianas (piodermias y abscesos), micóticas (criptococosis, esporotricosis) y parasitarias (sarnas, infestaciones de pulgas). También se han descrito infecciones bacterianas que afectan vías digestivas y urinarias.



En individuos VIF+ las infecciones oportunistas generalmente son más severas y responden menos a tratamientos que las mismas infecciones en gatos sanos (Skyes, 2014).

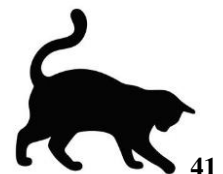


FIGURA 16. PIODERMATITIS EN UN GATO VIF+
(Fuente: Colado y Pérez, 2012)

- **Gingivitis / Estomatitis**: La gingivoestomatitis crónica es una de las principales causas de consulta clínica en gatos VIF+, ya que el dolor conlleva a anorexia y pérdida de peso. Se trata de un proceso inflamatorio que puede afectar la gingiva, lengua, mucosa alveolar, mucosa labial, mucosa sublingual, mucosa caudal, arco glosopalatino y el paladar blando (Palmero, 2017) La causa de la inflamación no es del todo entendida, pero los hallazgos histopatológicos de linfocitos, células plasmáticas e infiltrados neutrofílico/eosinofílico sugieren que se basa en una respuesta inmune a una estimulación antigénica crónica, o en una desregulación inmune (Greene, 2012).



FIGURA 17. GINGIVOESTOMATITIS FELINA
(Fuente: Little *et al.*, 2020)



- Tumores: los gatos infectados por VIF tienen cinco veces más probabilidades de desarrollar tumores que los gatos sanos. Linfomas (principalmente Linfoma de linfocitos B) y leucemias son las principales neoplasias identificadas en asociación a VIF, pero también se han descrito fibrosarcomas, sarcomas de células escamosas y mastocitomas (Hartmann, 2012). El mecanismo por el cual se incrementa el desarrollo de neoplasias no está del todo claro, pero se cree que está relacionado a la inmunosupresión debido a que, en el caso del Linfoma-B, los provirus de VIF se encuentran sólo ocasionalmente en las células tumorales, lo que sugiere que posee un rol indirecto en la formación de linfomas; tal como la disminución de la vigilancia inmunomediada de tumores, o la hiperplasia crónica de linfocitos B (Beaty *et al.*, 1998).
- Disfunción neurológica: Las alteraciones neurológicas ocurren en aproximadamente un 5% de gatos VIF+, pudiendo ser de tipo central o periférica. El principal síntoma neurológico es el cambio de comportamiento, pero también se han observado convulsiones, alteraciones del ciclo de sueño, ataxia, paresia, nistagmo, acicalamiento compulsivo y demencia (Hartmann, 2012). También pueden hallarse estos síntomas en infecciones concomitantes con *Toxoplasma gondii*. (Colado y Pérez, 2010). A pesar de que el virus no infecta neuronas, durante la enfermedad sí ocurre muerte de las mismas. El mecanismo exacto por el cual se produce la muerte neuronal aún no se conoce con exactitud, pero puede incluir apoptosis, alteraciones en la función de astrocitos, productos tóxicos provenientes de las células de la microglía infectadas, o por las citoquinas producidas en respuesta a la infección viral (Hartmann, 2012).
- Alteraciones oculares: Los signos oculares en gatos enfermos pueden ser encontrados tanto en el segmento anterior como en el segmento posterior del ojo. La uveítis anterior puede estar directamente relacionada al VIF o ser consecuencia de infecciones secundarias como toxoplasmosis (Greene, 2012). También se ha descrito glaucoma, degeneración retiniana, hemorragias retinianas y *pars planitis* (infiltración de leucocitos, principalmente células B, en el humor vítreo) (Colado y Pérez, 2010).





FIGURA 18. UVEÍTIS

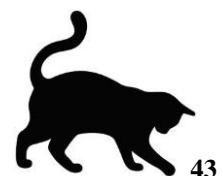
(Imagen extraída de la web VisualVet)

- Enfermedades inmunomediadas: Son causadas por la hiperactivación de la respuesta inmune con lo cual se produce una hipergammaglobulinemia que lleva a la formación de numerosos complejos antígeno-anticuerpo. Estos inmunocomplejos pueden depositarse en pequeños capilares, produciendo glomerulonefritis, poliartritis, uveítis y vasculitis (Hartmann, 2012).
- Enteropatías: El VIF también se encuentra asociado a inflamación intestinal y daño a las células epiteliales intestinales, lo cual produce diarreas crónicas y pérdida de peso progresiva (Skyes, 2014).

Diagnóstico

El diagnóstico de VIF es de vital importancia para la detección y segregación de gatos infectados. Es recomendable testear a todos los gatos al momento de adquirirlos, cuando han estado expuestos a una situación de riesgo de contagio de la enfermedad o cuando presenten signos clínicos que sean motivo de sospecha de infección.

Como se describió previamente, el diagnóstico puede realizarse mediante métodos indirectos o directos. Para el diagnóstico de VIF, el ELISA es el método diagnóstico de elección (detecta la presencia de proteínas de la nucleocápside (P24) y proteínas de la envoltura (GP40) (Colado y Pérez, 2010). La detección de estos anticuerpos en la muestra es indicativa de infección.



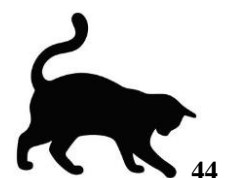
La Inmunocromatografía (ICG) únicamente detecta anticuerpos contra la glicoproteína de envoltura GP41, por lo cual tiene una menor sensibilidad que el test ELISA. En casos en que se sospeche de un resultado falso positivo/negativo, se puede recurrir al PCR

Es posible obtener un resultado falso negativo debido a que en el VIF las cargas virales pueden ser muy bajas en el largo periodo asintomáticos de enfermedad (Skyes, 2014); también es posible obtener falsos negativos ante la presencia de distintas variantes del virus o ante mutaciones del mismo (Little *et al.*, 2020)

Aquellos gatos que obtengan un resultado positivo ante un test ELISA o inmunocromatográfico generalmente se consideran efectivamente infectados, pero este resultado debe ser tomado con cautela en cachorros, debido a que la presencia de anticuerpos maternos puede otorgar un falso-positivo. Los anticuerpos maternos se mantienen en sangre generalmente hasta los 4 meses de edad, pero en algunos casos pueden durar hasta los 6 meses de edad; por lo cual los gatitos presuntamente VIF+ deben ser testados nuevamente mediante PCR para de esta forma confirmar su estatus sanitario; o se debe repetir el test diagnóstico luego de los 6 meses de edad (Little *et al.*, 2020). Si el segundo estudio resulta negativo se considera que el falso positivo ha sido causado por la presencia de anticuerpos maternos, mientras que, si se obtiene un segundo resultado positivo, se considera al gatito efectivamente VIF+. (Greene, 2012)

También se debe tener en cuenta la posibilidad de un resultado falso-positivo ante la presencia de anticuerpos vacunales, ya que los gatos vacunados producen anticuerpos que no pueden ser diferenciados de aquellos producidos por infección natural. Estos anticuerpos pueden ser detectados a partir de las 7 semanas post-vacunación y el gato puede ser anticuerpo-positivo durante 4 años (Skyes, 2014). En algunos gatos los anticuerpos vacunales pueden permanecer durante más de 7 años, en estos casos la confirmación diagnóstica debe realizarse mediante PCR, ya que en gatos no infectados no habría ADN proviral circulante. (Colado y Pérez, 2012)

Los resultados falso-negativos suelen producirse por las propias características del VIF, pero también cuando los test fallan o son incorrectamente utilizados. Se debe tener en cuenta que los anticuerpos pueden tardar hasta 60 días en formarse (o incluso hasta 6 meses o un año), por lo que un gato que ha sido expuesto a un factor de riesgo debe testarse no menos de 60 días post exposición. En caso de obtener un resultado negativo en un gato en el que la infección



reciente no puede descartarse, se debe repetir el test 2 meses después, o bien inmediatamente mediante PCR que detecte material genético viral presente (Greene, 2012).

Aquellos gatos que se encuentran en la fase terminal de la enfermedad también tienen la posibilidad de otorgar un resultado falso-negativo debido a que la depresión del sistema inmune propia de la enfermedad produce una disminución en los niveles de anticuerpos. Similarmente, en casos donde la enfermedad progresa extremadamente rápido no da tiempo a que se produzcan anticuerpos (Little *et al.*, 2020).

Otras situaciones, aunque menos comunes, en las que puede producirse un resultado falso-negativo son en enfermedades inmunomediadas (debido al secuestro de anticuerpos por la formación de complejos antígeno-anticuerpo) y en individuos que mantienen contacto estrecho con gatos VIF+, debido a que pueden ser provirus positivo (PCR+) pero sin tener niveles detectables de anticuerpos (serología negativa) (Colado y Pérez, 2012).

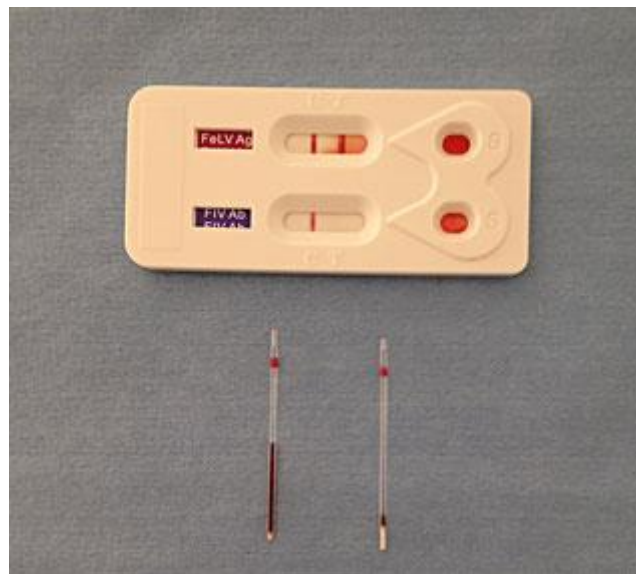


FIGURA 19. TEST RÁPIDO VIF/VILEF

(Imagen extraída de la web Clínica Veterinaria Colindres)

CAPÍTULO 4

LEUCEMIA FELINA

La Leucemia Felina es una enfermedad causada por el Virus de la Leucemia Felina (ViLeF). Se trata de un retrovirus perteneciente al género *Gammaretroviridae*, parte de la subfamilia *Oncornaviridae*. Este género se caracteriza por contener oncogenes con capacidad de inducir la formación de neoplasias en los individuos afectados.

Estructura

El ViLeF es estructuralmente similar al VIF: está formado por una envoltura lipídica, un núcleo que contiene el genoma ARN+ monocatenario y una nucleocápside de estructura icosaédrica. La naturaleza lipídica de su envoltura ocasiona que estos virus sean fácilmente inactivados por detergentes y desinfectantes, por lo cual su supervivencia en el exterior es muy limitada (Skyles, 2014).

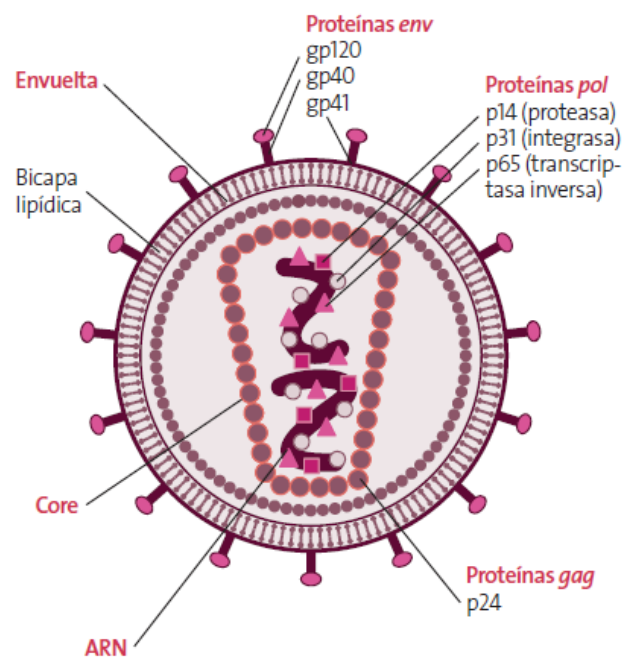
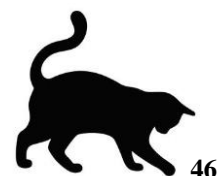


FIGURA 20. ESTRUCTURA DEL VIRUS DE LA LEUCEMIA FELINA

(Fuente: Colado Y Pérez, 2012)



El genoma ARN+ del ViLeF contiene fragmentos LTR en sus extremos y los genes *gag*, *pol* y *env* entre ellos:

- El gen *gag* codifica diversas proteínas estructurales (p10, p12, p15c), y entre las cuales se encuentra la p27. Esta proteína es utilizada en métodos serológicos de diagnóstico, debido a que se produce en células infectadas para el ensamble de nuevos viriones, por lo cual se encuentra abundantemente tanto en el citoplasma celular como en el plasma de gatos infectados. Además de circular en sangre, la p27 puede encontrarse en secreciones como lágrimas y saliva (Greene, 2012).
- El gen *pol*, al igual que en el VIF, codifica proteínas con actividad enzimática (proteasa, integrasas y la enzima transcriptasa inversa).
- El gen *env* codifica dos proteínas de importancia: p70 y p15e. La p70 define el subtipo de ViLeF y por ende los anticuerpos anti-p70 son específicos de subgrupo, neutralizando el virus y otorgando inmunidad ante nuevas infecciones; por ello la p70 es utilizada como objetivo en la producción de vacunas. Se cree que la p15e interfiere con la respuesta inmune del hospedador, y de ésta forma facilita la persistencia del virus en el organismo (Colado y Pérez, 2012).

La variabilidad de la p70, se reconocen tres subtipos del virus de la leucemia felina, estos son los subtipos ViLeF-A (predominante), ViLeF-B y ViLeF-C. De ellos, sólo el subtipo A es transmisible entre felinos, y es el que origina los subtipos B y C mediante mutaciones y recombinación con los genes celulares. El ViLeF-B se origina de la recombinación entre el subtipo A con partes del ViLeF endógeno y se asocia principalmente con procesos neoplásicos (linfomas), mientras que el ViLeF-C se cree que surge de mutaciones en la región de unión al receptor del gen *env*, y está relacionado a la generación grave anemia aplásica (Willet Y Hosie, 2013)

Epidemiología

La prevalencia del virus de la leucemia felina alrededor del mundo no varía demasiado, encontrándose entre 1 % y 8 % en gatos sanos y hasta 18-21 % en gatos enfermos. Con el paso de los años se ha observado una disminución en la prevalencia del virus, esto se debe



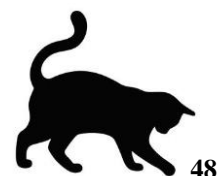
probablemente al mayor uso de test diagnósticos que permiten el aislamiento de individuos afectados, y a la vacunación de aquellos que se encuentran sanos. Los individuos que presentan mayor riesgo de infección son aquellos gatos que tienen acceso al exterior (*outdoor*), machos (por una mayor tendencia a peleas) y que presentan coinfección con VIF (Greene, 2012).

Debido a su cubierta lipídica el virus no sobrevive mucho tiempo en el ambiente, por lo que el contacto cercano entre gatos es necesario para su transmisión. La transmisión del ViLeF se produce principalmente a través de la saliva de gatos infectados por lo que será más común en gatos amigables, con hábitos de acicalamiento entre individuos, que comparten comida, recipientes de agua y areneros, pero también puede transmitirse mediante mordeduras en peleas (Skyles, 2014). La transmisión vertical de madres a cachorros se produce de forma transplacentaria o bien cuando la madre limpia a los cachorros; la transmisión intra-uterina puede ocurrir, pero generalmente resulta en reabsorción fetal o muerte neonatal. Un bajo porcentaje de cachorros (20%) pueden sobrevivir y volverse adultos persistentemente infectados (Colado Y Pérez, 2012).

Patogenia

El desarrollo de la infección de Leucemia Felina varía entre individuos, y es influenciado por su estado inmunológico, edad, concentración viral, así como también el subtipo de ViLeF que afecte al gato. Una vez que el virus ingresa al organismo a través de la exposición oronasal se produce una replicación inicial en el tejido linfóide de la región orofaríngea, tras lo cual dependiendo de la efectividad de la respuesta inmune pueden distinguirse cuatro estadios de infección:

- Infección abortiva: generalmente es causada ante una exposición a bajas dosis de ViLeF, tras lo cual se produce una respuesta inmune efectiva (tanto celular como humoral) que detiene la infección luego de la replicación orofaríngea y evita una infección sistémica. Esto permite la completa eliminación del virus del organismo, gracias a ello el gato nunca se vuelve virémico y por ende tanto los test serológicos como el PCR serán negativos (Greene, 2012). Luego de una infección abortiva, el gato desarrolla un alto nivel de anticuerpos neutralizantes que le confiere inmunidad ante futuras exposiciones al ViLeF (Colado Y Pérez, 2012).

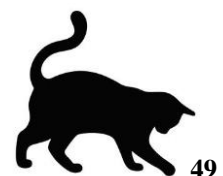


Cuando la respuesta inmune no es eficaz en la neutralización del virus ante su replicación inicial, este se distribuye sistémicamente a través de las células mononucleares (linfocitos y monocitos) con lo cual la infección llega hasta la médula ósea. En este punto puede producirse una nueva respuesta del sistema inmune, efectiva o no:

- Infección regresiva: En ella la replicación viral y la viremia son detenidas antes o poco después de que se produzca la infección de la médula ósea. En esta fase el gato puede transmitir el virus (principalmente a través de la saliva) y es posible detectar antígenos (p27) libres en sangre mediante técnicas serológicas (ELISA) (Hartmann, 2021). El control de esta viremia inicial (transitoria) puede tomar aproximadamente entre 3 semanas a meses; en la mayoría de los gatos ocurre entre 3 a 6 semanas tras lo cual son capaces de evitar la afección de la médula ósea y producen un alto nivel de anticuerpos neutralizantes que los protegen de futuras exposiciones al virus. Tras la infección de la médula ósea se alteran las células precursoras hematopoyéticas, las cuales producirán granulocitos y plaquetas infectadas que circularán por todo el organismo. Esto genera un alto nivel de viremia que lleva a la infección de tejidos linfoides y glándulas salivales (Greene, 2012).

En algunos casos la viremia persiste por más de 3 semanas y la médula ósea se ve afectada, con lo cual ocurre la integración de una copia del genoma viral en el ADN celular. De esta forma, aun cuando se logre controlar la viremia nunca será posible eliminar completamente el virus del organismo debido a que la información para su replicación se encuentra en las células madre de la médula ósea y el felino se encontrará en un estado de infección latente. En esta fase, aunque hay ADN proviral en el genoma celular, no hay producción activa del virus y por lo tanto los gatos con infección latente no eliminan virus, no son infectantes para otros gatos y obtendrán resultados negativos en todas las pruebas diagnósticas que detecten la presencia de antígenos de ViLeF (Hartmann, 2012).

Es posible que la infección regresiva puede reactivarse, debido a que la información para la replicación del virus se encuentra presente en el ADN celular. Por ende, ante



situaciones en las cuales disminuye el nivel de anticuerpos (ejemplo, ante una inmunosupresión o durante la gestación) es posible que se produzcan nuevas partículas virales y el gato afectado pueda transmitir la enfermedad a otros gatos (Greene, 2012).

- Infección progresiva: Cuando el sistema inmune no es capaz de contener la infección, ocurre una gran replicación viral en diversos órganos (tejidos linfoides, médula ósea, mucosas y epitelios glandulares) y el individuo mantiene la viremia persistentemente y es infectante hacia otros durante el resto de su vida. En la infección progresiva el gato desarrolla síndromes clínicos asociados a la leucemia y generalmente mueren en pocos años (Hartmann, 2012). Tanto la infección regresiva como la infección progresiva presentan resultados positivos en test diagnósticos dirigidos a detectar la presencia de antígenos; es por eso que para diferenciarlas es necesario repetir el examen 2 o 3 semanas después, ya que una infección progresiva mantendrá los altos niveles de antígenos en sangre mientras que, en la infección regresiva, éstos disminuyen luego de un par de semanas (Greene, 2012).
- Infección focal: Algunos gatos desarrollan una forma especial de infección en la cual hay presencia de ADN proviral en algunos tejidos (ej. vejiga, glándulas mamarias), pero se encuentra ausente en sangre y en la médula ósea. Estos individuos pueden tener una producción baja o intermitente de p27, con lo cual presentan resultados alternados en los test diagnósticos (Colado y Pérez, 2012).



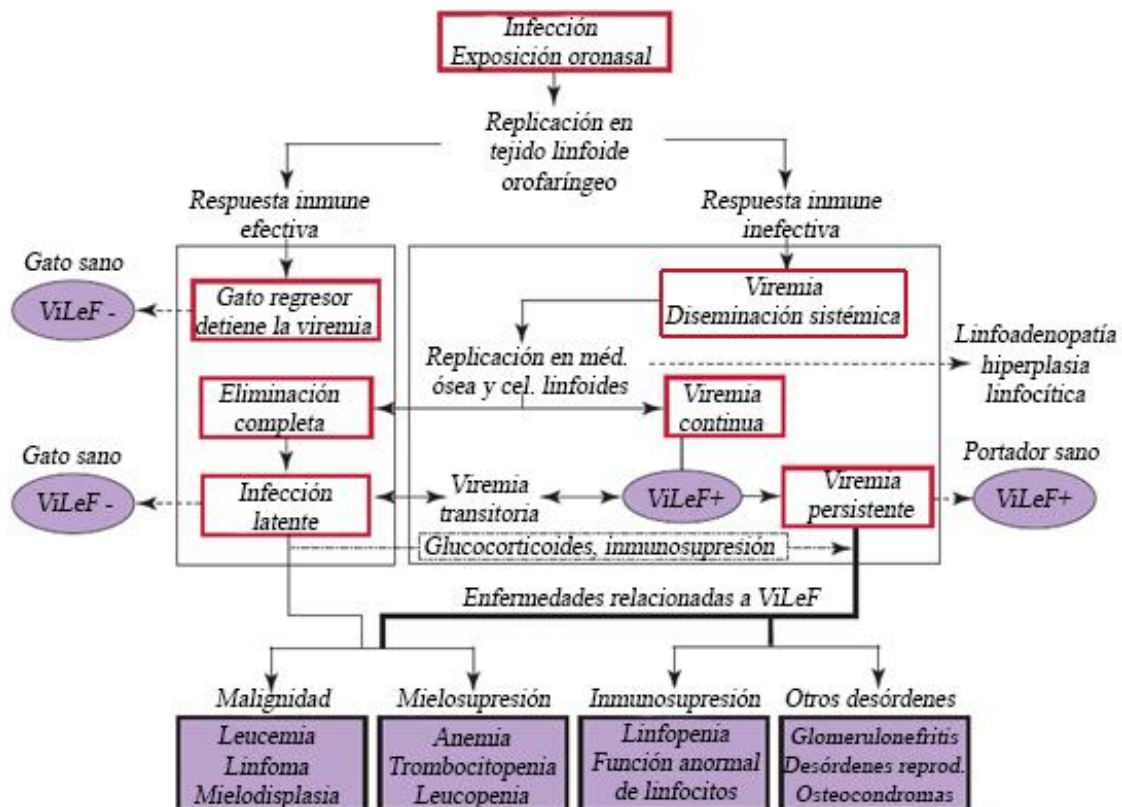


FIGURA 21. PATOGENIA DEL VIRUS DE LA LEUCEMIA FELINA

(Imagen adaptada de Greene, 2012)

Hallazgos clínicos

El ViLeF produce diversos signos clínicos dependiendo del subtipo que esté afectando al gato, la carga viral, su edad y estado inmune. La anemia e inmunosupresión son las principales causas por las cuales los gatos ViLeF+ se presentan a la consulta clínica otros hallazgos frecuentes en gatos enfermos son coinfecciones con otros agentes infecciosos (VIF, Mycoplasma, Calicivirus), linfomas, desórdenes hematológicos y enfermedades mieloproliferativas (Greene, 2012)

Luego de la replicación inicial en la mucosa oronasal, la viremia transitoria puede ocasionar algunos signos clínicos leves como fiebre, letargia y linfoadenopatía.

tras lo cual el gato puede controlar la infección y con ello los síntomas, o la infección puede avanzar dando paso a signos más severos, entre ellos:



Desórdenes hematológicos: Las alteraciones hematológicas más comunes producidas por el ViLeF son anemia, neutropenia y alteraciones plaquetarias. Estas son causadas por el efecto supresor del virus sobre la médula ósea, que afecta tanto a las células madre hematopoyéticas como a las células estromales; también puede inducir alteraciones en la médula ósea mediante la destrucción celular ocasionada por la expresión de antígenos en la superficie de las células. (Greene, 2012). Uno de los signos clínicos presente en la mayoría de gatos ViLeF+ es la anemia. Generalmente se trata de una anemia no-regenerativa (sólo un 10% son anemias regenerativas). La anemia puede tener diversas causas, y estar o no directamente relacionada a la afección de la médula ósea. Los tipos de anemia más comunes en gatos afectados son:

- *Anemia por enfermedad crónica:* es consecuencia de los altos niveles de citoquinas inflamatorias que se producen durante la enfermedad, principalmente IL-1, Factor de Necrosis Tumoral (FNT) e Interferón gamma (INT-). Estas llevan a una mayor producción de lactoferrina la cual se une al hierro, reteniéndolo y evitando su disponibilidad para la producción de nuevos eritrocitos. (Barrios y Delgado, 2002).
- *Aplasia eritroide:* es muy rara y se produce en aquellos en gatos infectados por ViLeF-C. Se debe a que el virus se une e interfiere con la proteína exportadora hemo, causando hemo-toxicosis en los eritrocitos en desarrollo (Skyes, 2014).
- *Anemia aplásica:* ocurre por una deficiencia en todas las líneas celulares de la médula ósea (eritrocitos, leucocitos y plaquetas). Esto lleva a una disminución de todas las células sanguíneas (pancitopenia), produciendo anemia severa (con hematocrito menor al 10%), leucopenia severa y trombocitopenia (Greene, 2012).
- *Anemia hemolítica / autoinmune:* debido a que en la leucemia felina es común la co-infección con *Mycoplasma haemofelis*, la depresión del sistema inmune puede llevar a una reactivación de estos hemopatógenos, ocasionando la destrucción de los eritrocitos. Por otro lado, la hemólisis también puede ser causada por el mismo sistema inmune debido a la presencia de antígenos virales en la superficie de los eritrocitos causando a una Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA) (Colado y Pérez, 2012).



- *Anemia hemorrágica*: debido a que el ViLeF afecta las células madres hematopoyéticas, esto conlleva a una alteración de las plaquetas tanto en su número (trombocitopenia) como en su función, produciendo hemorragias y causando una anemia regenerativa (Hartmann, 2012).



FIGURA 22. MUCOSAS PÁLIDAS E ICTÉRICAS A CAUSA DE ANEMIA.

(Imagen tomada de la web icatcare)

La afección en los leucocitos se presenta como una disminución en el recuento de neutrófilos o linfocitos, así como alteraciones en la función de estas células (disminución de la función fagocítica y quimiotáctica). La linfopenia se produce como resultado de la replicación del virus en linfocitos, mientras que la neutropenia es consecuencia de la hipoplasia mieloide de los granulocitos, a causa de la infección por parte del virus de las células precursoras neutrofilicas (Colado y Pérez, 2012).

El ViLeF también puede causar una disminución en el recuento plaquetario (trombocitopenia), alteraciones en la función plaquetaria y una disminución en el tiempo de vida media de las plaquetas. La trombocitopenia puede ocurrir como consecuencia de la acción directa del virus sobre las plaquetas, ya que el virus replica en ellas, o bien de forma secundaria debido a la supresión de la médula ósea. Por otro lado, la propia presencia del virus y de antígenos virales en las plaquetas puede llevar a una activación del sistema inmune y así ocasionar una trombocitopenia inmunomediada, que generalmente acompaña a la AHA (Hartmann, 2011).



Inmunosupresión e infecciones oportunistas: debido a la inmunosupresión que ocasiona el ViLeF, es común que los gatos infectados sufran infecciones concomitantes con patógenos oportunistas. Se cree que la inmunosupresión está dada por la proteína de envoltura p15E, la cual inhibe la función de los linfocitos T y B, inhibe la respuesta de los linfocitos citotóxicos, altera la morfología y distribución de los monocitos, y se relaciona con una pobre producción de citoquinas (Skyes, 2014). Además de la alteración en la respuesta celular, el ViLeF también afecta la respuesta inmune humoral disminuyendo y retardando la producción de anticuerpos, por lo que los gatos afectados tendrán una menor respuesta ante la vacunación, menor protección y posiblemente requieran de mayores dosis de refuerzo (Greene, 2012).

Debido a la menor respuesta inmune los gatos ViLeF+ suelen cursar con infecciones oportunistas, comúnmente incluyen infecciones del tracto urinario, tracto respiratorio, hemopatógenos como *Mycoplasma*, estomatitis crónica a causa de *calicivirus*, toxoplasmosis, dermatofitosis y criptococosis.

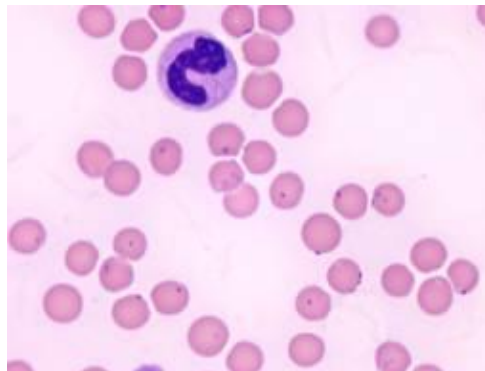


FIGURA 23. ERITROCITOS AFECTADOS CON MYCOPLASMA HAEMOFELIS

(Imagen tomada de la web AVEPA)

Enfermedades inmunomediadas: si bien es más común en el caso de VIF, los gatos leucémicos también pueden desarrollar enfermedades inmunomediadas debido a una hiperactivación del sistema inmune, la cual generalmente se presenta como una hipergammaglobulinemia que lleva a una gran formación de complejos antígeno-anticuerpo que circulan por el organismo y son depositados en lechos capilares.

Desórdenes neurológicos: a diferencia del VIF, en el caso de la leucemia felina los desórdenes neurológicos se producen a causa de linfomas y de la infiltración de linfocitos en el cerebro o



la médula espinal, que genera compresión en la misma. Las alteraciones neurológicas usualmente se presentan como anisocoria, midriasis, síndrome de Horner, incontinencia urinaria y ceguera de origen central (Skyes, 2014). Algunos estudios describieron que un péptido de la envoltura viral producía neurotoxicidad dosis dependiente, causando alteraciones en la concentración de calcio intracelular, la supervivencia neuronal y el crecimiento de neuritas; además se describió que el péptido presente en el ViLeF-C era mucho más neurotóxico que el mismo polipéptido presente en el ViLeF-A (Fails *et al.* 1997).



FIGURA 24. SÍNDROME DE HORNER UNILATERAL

(Fuente: Colado y Pérez, 2012)

Neoplasias: una de las principales características del ViLeF es la de ser un virus con capacidad oncogénica, es decir que tiene la capacidad de inducir la formación de neoplasias en el animal infectado. Esto ocurre mediante dos mecanismos: la inducción de oncogenes celulares (por mutagénesis insercional o por transducción) y por la recombinación con material genético celular (Beatty, 2014). El mecanismo más común por el cual el ViLeF genera tumores es mediante la inserción del genoma viral en el genoma celular, en un lugar cercano a los oncogenes (generalmente el oncogen *myc*), con lo que se produce la activación y sobreexpresión del mismo (Hartmann, 2012).

En el pasado se consideraba que la gran mayoría de casos de linfomas y leucemias estaban relacionados a la infección con ViLeF, sin embargo, debido a la implementación de medidas

de testeo, aislamiento y vacunación de gatos enfermos, actualmente se ha observado una disminución en la prevalencia linfomas (y neoplasias en general) asociados a ViLeF (Louwerens *et al.*, 2005).

Las neoplasias más comúnmente asociadas al ViLeF son la leucemia (neoplasia originada de las células precursoras hematopoyéticas) y especialmente el linfoma (transformación tumoral de los linfocitos). Un gato tiene 60 veces más probabilidades de desarrollar linfoma si se encuentra infectado con ViLeF, y si se encuentra coinfectado con VIF, la probabilidad aumenta 80 veces. Los tipos de linfoma que se encuentran en gatos ViLeF+ suelen ser originados de células T, y son generalmente de tipo mediastínico, digestivo, neurológico u ocular; mientras que en el caso de la leucemia la más frecuente es la leucemia linfoblástica (Colado y Pérez, 2012)

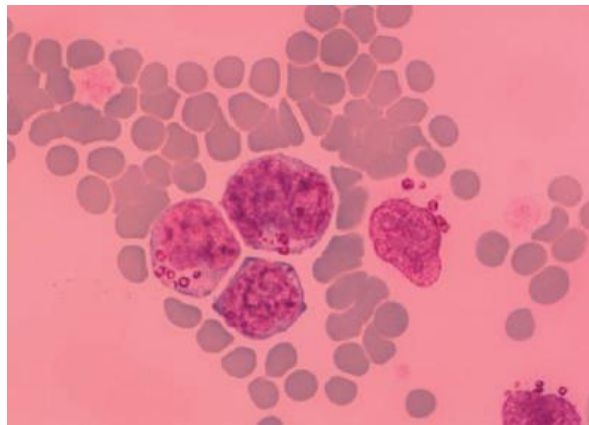


FIGURA 25. LEUCEMIA LINFOIDE GRANULOCÍTICA

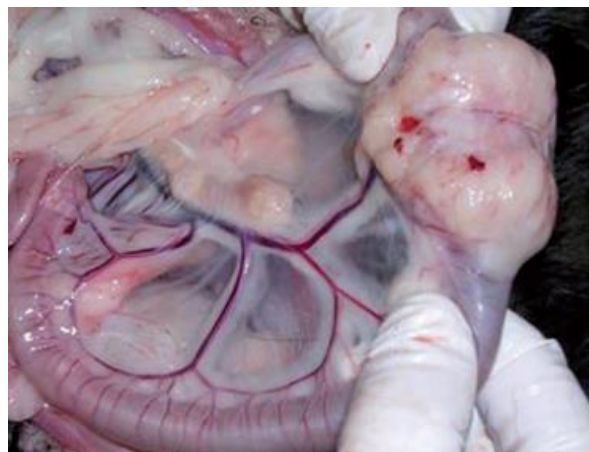


FIGURA 26. LINFOMA INTESTINAL

(25 & 26 Fuente: Colado y Pérez, 2012)

Otra de las neoplasias asociadas al ViLeF son los fibrosarcomas. Estas neoplasias son causadas por el Virus del Sarcoma Felino (VSFe), el cual se origina mediante un proceso de recombinación del ViLeF-A con oncogenes celulares tras el cual el VSFe adquiere alguno de los oncogenes celulares (Hartmann, 2012). A diferencia de los fibrosarcomas comunes, aquellos asociados al VSFe presentan rápido crecimiento, distribución multifocal, son localmente invasivos y tienden a generar metástasis en pulmones y otros órganos (Skyes, 2014).

Diagnóstico

Debido a la capacidad infectiva de los gatos afectados por ViLeF, es de vital importancia realizar un correcto diagnóstico con el fin de poder identificar y separar individuos enfermos de aquellos sanos.

En el caso de la Leucemia Felina, debido a que se presentan altos niveles de viremia durante la infección los test serológicos están dirigidos a la detección de antígenos, específicamente la p27 circulante. Para ello puede utilizarse muestra de suero, plasma o sangre entera; Algunos estudios realizados evaluaron la detección de antígeno utilizando muestras de saliva y de lágrimas, sin embargo, los resultados reportaron baja sensibilidad y por ello hasta no haber mayores estudios no se recomienda su uso como muestra de rutina (Westman *et al.*, 2017).

Similar a lo descrito para la Inmunodeficiencia Felina, el diagnóstico de ViLeF puede realizarse mediante pruebas indirectas o mediante pruebas directas; las pruebas indirectas (ELISA, inmunocromatografía e inmunofluorescencia) buscan detectar la presencia de p27 circulante, mientras que las pruebas directas (aislamiento viral y PCR) buscan determinar la presencia del virus en el organismo. Tanto la prueba ELISA/inmunocromatografía (ICG) como la inmunofluorescencia (IFA) detectan el antígeno p27; no obstante, la diferencia entre ambas radica en que el ELISA detecta la proteína en sangre o suero, mientras que la IFA la detecta en neutrófilos y plaquetas. Es por ello que el ELISA es capaz de detectar individuos que atraviesan la viremia inicial, mientras que la ID sólo es efectiva luego de que se produce la infección de la médula ósea (Carballés, 2007).

En forma rutinaria, el diagnóstico de ViLeF en la clínica se realiza mediante el uso de test PoC (del inglés *Point-of-Care*, o “test rápidos”), los cuales detectan p27 a partir de la tercer semana



post-infección, e indican si el felino se encuentra en una fase virémica o no. Estos test determinan rápidamente si el individuo se encuentra sano o infectado, pero no permiten distinguir si se trata de una infección regresiva o progresiva. Para diferenciarlas, es necesario repetir el test al menos 3 a 6 semanas después del primero (Little *et al.*, 2020); si el segundo test otorga un resultado negativo, es indicativo de que el gato logró controlar la viremia inicial (infección regresiva).

El PCR puede realizarse a partir de muestras de sangre, médula ósea o distintos tejidos y permite detectar la presencia de virus aun cuando no haya viremia presente, por lo que es recomendado realizarlo ante la sospecha de un individuo que pueda estar atravesando un periodo de latencia (Carballés, 2007). Debido a la alta sensibilidad del PCR, es posible que no detecte individuos infectados con otros subtipos además del ViLeF-A, por lo que podría otorgar un resultado negativo que no indica necesariamente que el gato no se encuentra infectado, si no que puede tratarse de un falso-negativo. En casos donde se obtiene un resultado ELISA/IFA negativo, pero aún se sospecha de infección, el PCR puede utilizarse como prueba confirmatoria (Greene, 2012).

TABLA 2: RESULTADO DE LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS SEGÚN LA FASE DE INFECCIÓN

	ICG/ELISA	IFA	PCR
Infección abortiva	Negativo	Negativo	Negativo
Infección regresiva	Positivo/ Negativo ¹	Negativo/Positivo ²	Positivo
Infección progresiva	Positivo	Positivo	Positivo

¹Será positivo mientras haya viremia, una vez controlada el resultado se negativiza.

²La IFA resulta positiva luego de la infección de la médula ósea.



CAPÍTULO 5

Tratamientos de las enfermedades retrovirales

Actualmente ni la Inmunodeficiencia ni la Leucemia Felina cuentan con una cura definitiva, por ello los pilares fundamentales del tratamiento de ambas enfermedades se basan en controlar las infecciones oportunistas y en tratar de ralentizar lo mayor posible la replicación viral para así disminuir la carga viral en el organismo y proveer de buena calidad de vida al felino durante el tiempo que dure su enfermedad. Los principales fármacos utilizados son:

Antirretrovirales

En la actualidad existen numerosos compuestos antirretrovirales, sin embargo, estos no siempre se encuentran disponibles en todos los países, y muchos aún no poseen los estudios suficientes (in vivo) para determinar su efectividad o posibles efectos adversos. Los fármacos ART poseen distintos mecanismos de acción y diversas clasificaciones según su estructura química. Algunos de ellos son:

- Zidovudina (AZT): es un fármaco derivado de la timidina, que actúa como inhibidor de la transcriptasa inversa evitando de esta forma la infección de nuevas células; no obstante, no tiene acción sobre las células que ya han sido infectadas (Colado y Pérez, 2012). Es utilizado principalmente como tratamiento para la estomatitis ya que en gatos VIF+ la AZT permite una notable mejoría y regresión de la enfermedad (Hartmann *et al.*, 1992), mientras que en gatos ViLeF+ permite mejorar los parámetros inmunológicos y disminuir la antigenemia (Hartmann *et al.*, 1999).

El uso de la AZT evita el incremento de la carga viral en el organismo, fortalece el estado inmunológico y clínico del animal, y mejora su calidad de vida; sin embargo, también puede producir anorexia, vómitos y anemia como posibles efectos secundarios (Gómez *et al.*, 2012). Por ello es recomendable controlar periódicamente el recuento de glóbulos rojos del animal que se encuentre en tratamiento (al menos una vez por semana durante el primer mes de uso), y si el hematocrito alcanzara valores menores al 20% se sugiere suspender el uso del fármaco (Greene, 2012)



La dosis recomendada de AZT es de 5 a 10 mg/kg cada 12 hs, por vía oral (PO) o subcutánea (SC). Puede utilizarse por 30 días durante 6 meses en ciclos alternos (un mes de uso y uno de descanso), o en forma continua durante 6 meses vigilando siempre el recuento de eritrocitos. Debido al efecto secundario de anemia no regenerativa es necesario usar con precaución la dosis más alta, sobre todo en gatos ViLeF+ que suelen cursar con anemias, y evitar su uso en gatos con supresión de médula ósea. (Colado y Pérez, 2012)

- Lamivudina (3TC): Es un análogo nucleosídico utilizado generalmente en combinación con la AZT, debido a que prolonga su actividad antiviral permitiendo así tratamientos durante períodos más prolongados de tiempo (Gómez *et al.*, 2012)
- Estampidina (STAMP): se trata de otro análogo nucleosídico (en este caso, análogo a las pirimidinas) con efecto inhibidor de la Transcriptasa Inversa. Estudios realizados en gatos VIF+ naturalmente infectados demostraron que la STAMP poseía significativa actividad anti-VIF, y disminuía la replicación viral sin producir mayores efectos adversos que vómitos y ligera elevación de enzimas hepáticas cuando el fármaco era utilizado a altas dosis. (Uckun *et al.*, 2003). La dosis recomendada de STAMP es de 50-100 mg/kg, siendo administrada cada 12 hs durante un período de un mes (Colado y Pérez, 2012).
- Adefovir (PMEA): es un nucleósido acíclico que en algunos estudios demostró ser altamente eficaz para el tratamiento de la estomatitis crónica. Sin embargo, debido a que genera una severa anemia no regenerativa, y a la falta de mayores estudios, su uso actualmente no es recomendado (Hartmann *et al.*, 1992 & 2015).
- Plerixafor (AMD3100): se trata de un inhibidor de co-receptores, que se une selectivamente al receptor de citoquinas CXCR4 y de esta forma impide el ingreso del virus. Estudios realizados comprobaron que el uso de Plerixafor ocasionó una importante disminución de la carga proviral en el organismo, pero sin otorgar mejoría clínica (Wilkes y Hartmann, 2016).



Inmunomoduladores

Los inmunomoduladores son fármacos que tienen la capacidad de estimular o inhibir la respuesta del sistema inmune. Si bien su uso en el tratamiento de VIF está más relacionado al fortalecimiento del estado inmunológico del paciente que a un efecto antiviral es importante tener en cuenta que la estimulación del sistema inmune durante estadios tempranos de la infección puede ser contraproducente, debido a que puede llevar a un aumento de la carga viral (por activación de los linfocitos y macrófagos) y por ende acelerar el curso de la enfermedad. Por ello se sugiere el uso de inmunomoduladores en los estados finales de la enfermedad, durante la fase de inmunosupresión (Gómez *et al.*, 2012)

Actualmente, los inmunomoduladores más utilizados para el tratamiento de la inmunodeficiencia felina son el Interferón Alfa(α)-recombinante Humano (rHuIFN- α) y el Interferón Omega(ω)-recombinante Felino (rFeIFN- ω):

- Interferón Alfa humano: posee tanto efectos inmunomoduladores como antivirales, ya que protege a las células ante la replicación del virus (Colado y Pérez, 2012). Se recomienda su administración parenteral, ya que la administración PO generalmente es destruida en el tracto gastrointestinal y no alcanza los niveles séricos requeridos. Sin embargo, la administración PO puede utilizarse como forma de estimulación linfoide de la cavidad bucal (Greene, 2012). El Interferón Humano disminuye la anemia $01y$ estimula la producción de leucocitos aumentando el número de neutrófilos y linfocitos, con lo cual eleva el cociente $CD4+/CD8+$ (Alcalá, 2016).

La dosis recomendada es de 10 UI/kg, cada 24 horas; debido a que a dosis altas hay mayor probabilidad de desarrollo de anticuerpos anti-interferón. Un estudio realizado utilizó un tratamiento de dos ciclos de 6 meses de duración, con 2 meses de descanso entre ambos; de esta forma se comprobó que el uso de rHuIFN- α mejoró el estado clínico y la calidad de vida de los gatos tratados (Pedretti *et al.*, 2006).

- Interferón Omega Felino: posee la ventaja de que, a diferencia del Interferón Humano, el uso de rFeIFN- ω no genera anticuerpos, por lo cual es posible utilizarlo durante mayores períodos de tiempo. En un estudio llevado a cabo utilizando dosis de 1



MU/kg/día por vía SC se describió que el uso de Interferón Felino en gatos VIF+ produjo mejoría clínica e incrementó los valores hemáticos de los gatos tratados (de Mari *et al.*, 2004). **Colado y Pérez indican que** “Si se observa un aumento del porcentaje de eritrocitos (mayor de 5 millones) y mejoría clínica, significa que se ha producido una respuesta adecuada al tratamiento y se debe administrar una serie más de 5 inyecciones diarias a los 14 días y posteriormente a los 60 días o cuando observemos una recaída.” (p. 133)

- Inmunomodulador de Linfocitos T (LTCI): se trata de una proteína que, a través de la activación de los progenitores de linfocitos T-CD4 (helper), incrementa la producción de IL-2 e Interferón, las cuales a su vez estimulan la producción de linfocitos T-CD8. De esta forma, el uso de LTCI en el tratamiento de VIF mejoró los valores hemáticos y los signos clínicos de gatos afectados (Gingerich, 2008).

Es importante considerar la combinación de fármacos ART en el tratamiento de las enfermedades retrovirales, ya que producen una mejoría más evidente de los signos clínicos y recuentos hematológicos que cuando son utilizados por separado. Un estudio comparativo de diferentes protocolos antirretrovirales demostró que la combinación de AZT + 3TC produjo una mayor elevación del ratio CD4+/CD8+ y disminución de la carga viral a comparación a la combinación AZT + rFeIFN- ω (Gómez *et al.*, 2012).

Otros fármacos y tratamientos

Quimioterápicos: las neoplasias originadas por ViLeF no suelen tener buen pronóstico y los protocolos quimioterápicos tienen poco éxito. Los protocolos utilizados para la leucemia linfoblástica aguda son COP (Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisolona), COAP (se le añade arabinósido de citosina al protocolo COP) y CLOP (similar a COP, pero se añade L-asparaginasa) (Nelson y Couto, 2010)



Transfusiones sanguíneas: debido a que muchos gatos ViLeF+ presentan anemia es importante determinar la causa de la misma (inmunomediada, causada por hemopatógenos) e instaurar el tratamiento adecuado. Es recomendable realizar transfusiones sanguíneas si el recuento eritrocitario es demasiado bajo, la mayoría de gatos tienen buena respuesta tras la primera transfusión (Colado y Pérez, 2012).



FIGURA 27. TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA EN FELINOS

(Imagen tomada de la web VeterinarioGatos)

Antimicrobianos: además del uso de fármacos destinados al control del virus, también se deben utilizar tratamientos adecuados para las posibles infecciones oportunistas que se presenten. Debido al mal estado del sistema inmune en gatos afectados se requieren tratamientos más prolongados e intensivos para controlar las infecciones que aquellos aplicados en un gato sano.

Corticoides: Los glucocorticoides no se recomiendan en gatos VIF+/ViLeF+ debido a que pueden agravar la inmunodepresión generada por ambas enfermedades, sin embargo, es recomendado usarlos (cautelosamente) ante situaciones de trastornos inmunomediados (Colado y Pérez, 2012).



Prevención y manejo de gatos afectados

Los pilares fundamentales para la prevención de la transmisión de VIF y ViLeF son el testeo y la vacunación de gatos sanos. La aplicación de ambas medidas ha reducido enormemente la prevalencia de ambas enfermedades en la actualidad (especialmente el ViLeF).

Debido a la forma de transmisión del ViLeF (principalmente a través de la saliva) es posible que un gato infectado en fase de viremia activa pueda transmitir la enfermedad a otros gatos de su hogar mediante el acicalamiento mutuo o el uso de comederos y areneros compartidos, pero también puede infectar a otros gatos en situaciones de agresividad y pelea. Por otro lado, aquellos gatos infectados con VIF pueden transmitir el virus durante toda su vida mediante heridas que involucren mordeduras. Debido a esto, es de vital importancia conocer el estado de salud de los gatos para poder aislar a individuos positivos y de esta forma minimizar o evitar la transmisión a aquellos que se encuentren sanos.

En aquellos individuos cuyos test diagnósticos sean negativos (y se haya descartado la posibilidad de un resultado falso-negativo) se debe realizar la aplicación de vacunas que permitan prevenir la infección.

En el caso de la leucemia felina hay diversas vacunas disponibles, como vacunas a virus vivo-inactivado, vacunas recombinantes y vacunas muertas o inactivadas. Las vacunas recombinantes pueden ser vectorizadas (utilizando el poxvirus canario) incorporando los genes *env* y *gag* del ViLeF, o pueden ser recombinantes a subunidades, las cuales incluyen las proteínas p45 y gp70 (Skyes, 2014). Por otro lado, tanto las vacunas a vivos vivo-atenuado y virus muerto-inactivado contienen el virus completo y generan una respuesta más débil que las vacunas recombinantes. Actualmente las vacunas a virus vivo-atenuado no se utilizan debido a que existe el riesgo de que reviertan su virulencia (Colado y Pérez, 2012)

Se debe destacar que no existe vacuna que sea 100 % efectiva y ninguna de ellas evita la infección, si no que otorgan más oportunidades de que el gato vacunado pueda sobreponerse a la infección mediante la producción de anticuerpos.



TABLA 3: TIPOS DE VACUNAS PARA EL ViLeF

Tipo de vacuna	Contenido	Inmunidad que estimula
Virus vivo-atenuado	Virus completo	Humoral y celular
Virus muerto o inactivado	Virus completo	Humoral
Recombinante a subunidades	Proteínas p45 y gp70	Humoral
Recombinante vectorizada	Genes <i>env</i> y <i>gag</i>	Humoral y celular

Si bien la vacuna contra la leucemia felina no se considera una vacuna “principal” en el plan de vacunación felino, se debe tener en cuenta los niveles de prevalencia de la región y vacunar en función a ello. Se recomienda vacunar a todo gato que presente test diagnóstico negativo independientemente de su estilo de vida (indoor u outdoor). Se debe aplicar la primera dosis de vacuna contra ViLeF a los cachorros entre 8 y 9 semanas de edad y la segunda dosis 21 días después, reforzando la vacunación anualmente con una sola dosis (Day *et al.*, 2016).

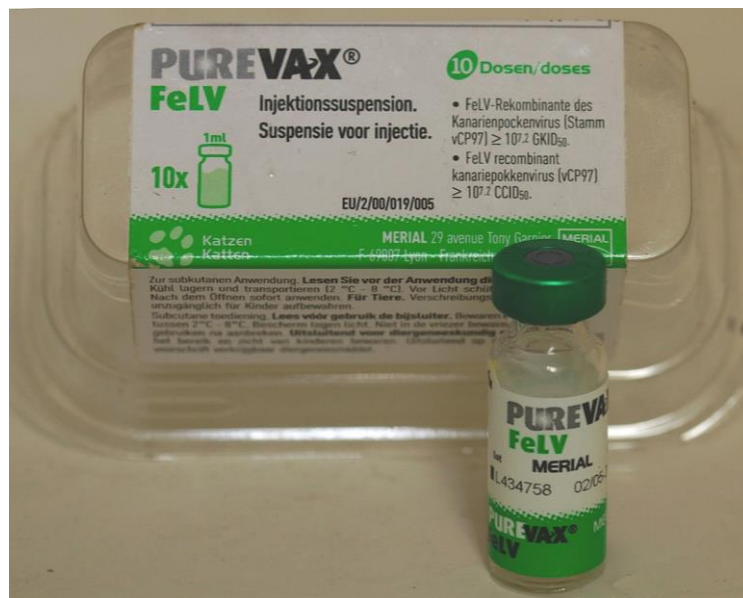


FIGURA 28. VACUNA RECOMBINANTE PARA ViLeF
(Imagen tomada de la web Boehringer-Ingelheim)

En el caso de la inmunodeficiencia felina sólo existe una vacuna disponible, y únicamente es comercializada en ciertos países (EEUU, Nueva Zelanda y Australia). Se trata de una vacuna a virus vivo-inactivado que contiene sólo los subtipos A y D de VIF, pero se ha comprobado que otorga cierta protección contra el VIF-B (Colado y Pérez, 2012). La vacuna puede utilizarse a partir de las 8 semanas de vida, realizando tres dosis en cachorros seguido de una revacunación anual.

Uno de los inconvenientes que presenta la vacuna es que no permite diferenciar anticuerpos vacunales de los anticuerpos generados por infección natural ante los test diagnósticos, por lo cual pueden producirse resultados falso-positivos, por lo que, de ser posible, no se recomienda aplicar la vacuna a gatos que no presenten riesgo de contagio (ej. gatos únicos indoor) (Day *et al.*, 2016)

En el caso de contar con un gato infectado por VIF o ViLeF, es necesario tomar medidas que permitan proveer de la mayor calidad de vida posible y, en aquellos hogares que tengan más de un gato, evitar el contagio de aquellos que estén sanos. Algunas recomendaciones para el manejo de gatos infectados son:

- Testear a todos los gatos del hogar para conocer el estado sanitario de todos los individuos, y poder aislar a aquellos que estén sanos.
- Castración: Ya que permite disminuir las salidas de los gatos al exterior y con ello disminuir posibles peleas por el territorio o las hembras. Además, evita el contacto con gatos ajenos al hogar que puedan transmitirle otras infecciones.
- Medicina preventiva que permita mantener un buen estado de salud del gato infectado. Controles sanguíneos, revisión general y desparasitaciones, al menos cada 6 meses para poder detectar a tiempo posibles alteraciones o el desarrollo de nuevas enfermedades.



CONCLUSIÓN

Los retrovirus felinos, tanto el Virus de la Inmunodeficiencia Felina como el Virus de la Leucemia Felina generan enfermedades que producen un gran impacto en la salud de los felinos domésticos y en la actualidad siguen sin tener un tratamiento específico que consiga poner fin a la enfermedad, por lo cual es de vital importancia la aplicación de protocolos de diagnóstico y prevención orientados a disminuir la prevalencia de estos agentes. El diagnóstico debe realizarse teniendo en cuenta cual será la técnica más adecuada a utilizar en base a la fase de enfermedad en que se encuentre el animal, de forma que permita mantener al mínimo resultados falsos-positivos o falsos-negativos.

Es importante concientizar tanto a los médicos veterinarios como a los propietarios de la importancia de los tests y la vacunación a todos los felinos del hogar, tanto aquellos ya presentes como en caso de introducir un nuevo individuo al hogar, ya que podrían representar una fuente de infección para otros. Conocer el estado sanitario de los felinos permitirá manejar efectivamente cada caso en forma individual, estableciendo medidas preventivas, vacunaciones, controles periódicos de salud y tratamientos para los signos clínicos que acompañen a estas infecciones.

Si bien ninguna de estas enfermedades tiene un tratamiento, ambas vienen acompañadas de una gran variedad de signos clínicos que sí pueden tratarse y atender de forma temprana a ellos, con tratamientos más largos o agresivos si se lo requiere. Con los cuidados adecuados es posible proveer de una mayor expectativa y mejor calidad de vida a nuestros pacientes.



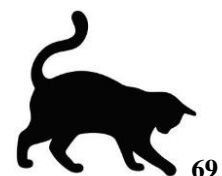
TABLA 4: COMPARACIÓN ENTRE VIF Y VILEF

	VIF	VILEF
Edad que afecta	Gatos gerontes	Cachorros y gerontes
Transmisión	Por mordeduras y peleas.	Por acicalamiento mutuo, compartir platos y areneros; mordeduras.
Signos clínicos:		
- Inmunosupresión	Severa.	Común, pero más leve
- Neurológicos	Raros	Raros
- Hematológicos	Común	Común
- Neoplasias	A veces	Muy común
- Estomatitis	Común	Común
Diagnóstico	Detección de anticuerpos	Detección de antígenos
Prevención	Vacuna sólo en ciertos países	Vacuna disponible
Expectativa de vida	Alta (hasta 15 años)	Baja (3 años)



BIBLIOGRAFÍA

- 1) Alcalá, V. (2016) *Efecto in vitro de interferón de tipo I sobre la expresión de retrovirus felinos y evaluación de su aplicación terapéutica en gatos con infección natural*. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/42818/1/T38823.pdf>
- 2) Barrios, M.; Delgado, N. (2002) *Anemia de los procesos crónicos. Aspectos clínicos y de laboratorio*. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, (18). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000300001&lng=es&tlng=es
- 3) Beatty, J.; Lawrence, C.; Callanan, J.; Grant, C.; Gault, E.; Neil, J.; Jarrett, O. (1998) *Feline immunodeficiency virus (fiv)-associated lymphoma: A potential role for immune dysfunction in tumorigenesis*. Veterinary Immunology and Immunopathology (65) 309-322. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(98\)00164-0](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(98)00164-0)
- 4) Beatty, J. (2014) *Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond*. The veterinary journal (201) 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.05.026>
- 5) Carballés Pérez, V. (2007) *Diagnóstico de leucemia felina: Resultados discordantes ELISA-PCR*. <https://www.gattos.net/images/Publicaciones/Vanesa/Conferencias/DIAGNOSTIC ODELEUCEMIAFELINAresultadosdiscordantesELISA-PCR.pdf>
- 6) Colado, M.; Pérez, V. (2012). *Enfermedades Infecciosas felinas*. Servet.
- 7) Crespo Ortiz, María del Pilar (2000). *El diagnóstico viral por el laboratorio*. Colombia médica, 31(3),135-150. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28331306>
- 8) Day, M.; Horzinek, M.; Schultz, R.; Squires, R. (2016) *WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats*. <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/WSAVA-Vaccination-Guidelines-2015.pdf>
- 9) De Mari, K., Maynard, L., Sanquer, A., Lebreux, B., & Eun, H. M. (2004). *Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats*. Journal of veterinary internal medicine, 18(4), 477–482. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02570.x>
- 10) Dimmock, N.; Easton, A.; Leppard, K. (2007) *Introduction to modern virology, 6th edition*. Blackwell.



- 11) Fails, A.; Mitchell, T.; Rojko, J.; Whalen, L. (1997) *An oligopeptide of the feline leukemia virus envelope glycoprotein is associated with morphological changes and calcium dysregulation in neuronal growth cones*. *Journal of neurovirology* (3) 179-191. <https://doi.org/10.3109/13550289709018292>
- 12) Gingerich, D. (2008). *Lymphocyte T-cell immunomodulator (LTCl): Review of the Immunopharmacology of a new Veterinary Biologic*. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 6. 61-68. <http://tcyte.com/downloads/lhci-review.pdf>
- 13) Gómez, N., Fontanals, A. Castillo, V., Gisbert, M., Suraniti, A., Mira, G., Pisano, P. (2012) *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* (6) 924-939. <https://doi.org/10.3390/v4060924>
- 14) González-Gaitán, M., Stenmark, H. (2003). *Endocytosis and Signaling: A Relationship under Development*, *Cell* (115) 513-552. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00932-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00932-2)
- 15) Greene, C. (2012). *Infectious diseases of the dog and cat*. Elsevier.
- 16) Gutiérrez, M; López, S. (2010) *Mecanismos de entrada de virus: una manera de conocer a la célula*. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2010000100003
- 17) Hartmann, K., Donath, A., Beer, B., Egberink, H.F., Horzinek, M.C., Lutz, H., Hoffmann-Fezer, G., Thum, I. y Thefeld, S., (1992). *Use of two virustatica (AZT, PMEa) in the treatment of FIV and of FeLV seropositive cats with clinical symptoms*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* (35) 167-176 [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(92\)90129-E](https://doi.org/10.1016/0165-2427(92)90129-E)
- 18) Hartmann, K.; Block, A.; Ferck, G.; Beer, B.; Vollman, A.; Lutz, H. (1999) *Treatment of Feline Leukaemia Virus (FeLV) infection*. *Veterinary Microbiology* (69) 111-113. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(99\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(99)00097-8)
- 19) Hartmann, K. (2011) *Clinical Aspects of feline immunodeficiency and feline leukaemia virus infection*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* (143) 190-201. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.003>
- 20) Hartmann, K. (2012) *Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review*. *Viruses*, 4, 2684-2710. MDPI. <https://doi.org/10.3390/v4112684>
- 21) Jarrett, W., Crawford, E., Martin, W., & Davie, F. (1964). *A virus-like particle associated with Leukaemia (Lymphosarcoma)*. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/202567a0>



- 22) Jolly C.L., Sattentau Q.J. (2006) *Attachment Factors*. En: Pöhlmann S., Simmons G. (eds) *Viral Entry into Host Cells. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 790. Springer, https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7651-1_1
- 23) Kenyon, J., & Lever, A. (2011). The molecular biology of feline immunodeficiency virus (FIV). *Viruses* (3) 2192-2213. <https://doi.org/10.3390/v3112192>
- 24) Knipe, D.; Howley, P. (2013) *Fields Virology, 6th edition*. Wolters Kluwer.
- 25) Little, S., Levy, J., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Hosie, M., Olah, G., & Denis, K. S. (2020). *2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(1), 5–30. <https://doi.org/10.1177/1098612X19895940>
- 26) Lodish, H; Berk, A; Zipursky, S.; Matsudaira, P; Baltimore, David; Darnell, James (2000). *Molecular cell biology 5th edition*.
- 27) Louwerens, M.; London, C.; Pedersen, L.; Lyons, L. (2005) *Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukaemia Virus Era*. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (19) 329-335 <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02703.x>
- 28) Maclachlan, N.; Dubovi, E. (2017). *Fenner's Veterinary Virology, 5th edition*. Elsevier.
- 29) Madigan, M.; Martinko, J.; Bender, K.; Buckley, D.; Stahl, D. (2015) *Brook. Biología de los microorganismos, 14º edición*. Pearson.
- 30) Markey B.; Leonard F.; Archambault M.; Culligane A.; Maguire D. (2013) *Clinical veterinary microbiology, second edition*. Elsevier.
- 31) Minovich, F.; Paludi, A. (2011). *Medicina Felina Práctica*. Multimédica Ediciones Veterinarias.
- 32) Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2017). *Microbiología Médica (8va ed.)*. Elsevier
- 33) Nelson, R.; Couto, G.; (2010) *Medicina interna de pequeños animales (4ta ed.)*. Elsevier.
- 34) Palmero, M. (2017) *Gingivoestomatitis crónica felina*. [17 Gingivoestomatitis crónica felina.pdf \(gattos.net\)](#)
- 35) Pedersen, N., Ho, E., Brown, M., & Yamamoto, J. (1987). *Isolation of a T-Lymphotropic Virus from Domestic Cats with an Immunodeficiency-Like Syndrome*. *Science* (235) 790-793. <https://doi.org/10.1126/science.3643650>
- 36) Pedretti, E.; Passeri, B.; Amadori, M.; Isola, P.; Pede, P.; Telera, A.; Vescovini, R.; Quintavalla, F.; Pistello, M.; (2006). *Low-dose interferon- α treatment for feline*



- immunodeficiency virus infection*. *Veterinary immunology and immunopathology*. (109) 245-254. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.08.020>
- 37) Quinn, P. J.; Markey, B.; Leonard, F.; FitzPatrick, E.; Fannings, S.; Hartigan, P. (2011). *Veterinary microbiology and microbial disease, 2nd edition*. Willey – Blackwell.
- 38) Sandin, M., Algorta, G. (2006). Métodos de estudio de bacterias y virus. En *Temas de bacteriología y virología médica*. (págs. 81 - 98).
- 39) Skyes, J. (2014). *Canine and feline infectious diseases*. Elsevier.
- 40) Stanchi, N. (2007). *Microbiología veterinaria*. Intermédica.
- Taniwaki S., Figueiredo, A., Araujo, J. (2013). Virus–host interaction in feline immunodeficiency virus (FIV) infection. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 36 (6), 549 - 557. Elsevier.
- 41) Teixeira, B., Hagiwara, M., Cruz, J., & Hosie, M. (2012). Feline immunodeficiency virus in South America. *Viruses* (4) 383-396. <https://doi.org/10.3390/v4030383>
- 42) Tompkins, M., Tompkins, W. (2008). Lentivirus-induced immune dysregulation. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 123 (1), 45-55. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.011>
- 43) Uckun, F., Chen, C., Samuel, P., Pendergrass, S. Venkatachalam, T., Waurzyniak, B., Qazi, S. 2003. *In Vivo Antiretroviral Activity of Stampidine in Chronically Feline Immunodeficiency Virus-Infected Cats*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47 (4). ASM Journals. <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.47.4.1233-1240.2003>
- 44) Urcuquí, S. Ossa, J. (2008) *Principios de virología, 4ta edición*. Biogénesis.
- 45) Uversky, V.; Longhi S. (2012). *Flexible Viruses: Structural disorder in viral proteins*. Wiley.
- 46) Wilkes, R. P., & Hartmann, K. (2016). *Update on Antiviral Therapies*. August's Consultations in Feline Internal Medicine, Volume 7, 84–96. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-22652-3.00007-4>
- 47) Westman, M.; Malik, R.; Hall, E.; Sheehy, P.; Norris, J. (2017) *Comparison of three feline leukaemia virus (FeLV) point-of-care test kits using blood and saliva*. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* (50) 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.11.014>
- 48) Willet, J.; Hosie, M. (2013) *Feline Leukaemia Virus: Half a century since its discovery*. *The veterinary journal* (195) 16-23. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.07.004>



PÁGINAS WEB CONSULTADAS

- 1) Alimentos Argentinos. *Virus en alimentos.* [Virus en Alimentos \(alimentosargentinos.gob.ar\)](http://alimentosargentinos.gob.ar)
- 2) Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales (AVEPA). *Anemia por hemoplasmas felinos.* [GEMFE : anemia por hemoplasmas felinos \(avepa.org\)](http://avepa.org)
- 3) British Society for Immunology. *Virus replication.* [Virus replication | British Society for Immunology](http://www.britishsocietyforimmunology.org)
- 4) Clínica Veterinaria Colindres. *Leucemia felina.* [LEUCEMIA FELINA - Clinica veterinaria Colindres \(jimdofree.com\)](http://jimdofree.com)
- 5) EMEI – Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas. *Propiedades y tipos de virus.* [Propiedades y tipos de virus - EMEI \(epidemiologiamolecular.com\)](http://epidemiologiamolecular.com)
- 6) International Cat Care. *Anaemia in cats.* [Anaemia in Cats | International Cat Care \(icatcare.org\)](http://icatcare.org)
- 7) Veterinario Gatos. *Grupos sanguíneos en gatos y transfusiones.* [Grupos sanguíneos en gatos, algo necesario a saber \(veterinariogatos.com\)](http://veterinariogatos.com)

