

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

PERITONITIS INFECCIOSA FELINA

por

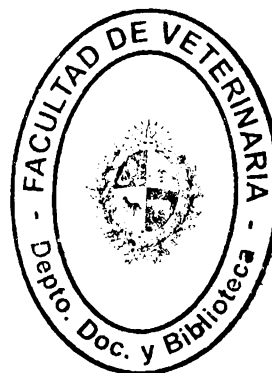
María Pía GONZÁLEZ PÉREZ

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD Revisión Monográfica



FV/28749



**MONTEVIDEO
URUGUAY
2010**

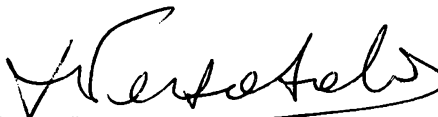
TESIS aprobada por:

Presidente de Mesa:



**Prof. Titular del Depto. de Pequeños Animales.
Dr. Álvaro Hernández.**

Segundo Miembro (Tutor):



**Prof. Adjunto del Depto. de Pequeños Animales.
Dra. Teresa Sala.**

Tercer Miembro:

**Prof. Agregado del Depto. de Pequeños
Animales.
Dr. Gabriel Semiglia.**

Co-Tutor:

**Prof. Agregado del Depto. del Servicio de
Análisis Clínicos.
Dr. Pedro Martino.**

Fecha:


19 de Noviembre de 2010

Autora:

Br. María Pía González Pérez.

FACULTAD DE VETERINARIA

II

Aprobado con 10 (diez) 

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Departamento de Documentación y Biblioteca, especialmente a Rosina Vilaró, por la ayuda brindada.

A Leticia Ogando de Oficina de Posgrado por el asesoramiento brindado.

A los docentes del Laboratorio de Análisis Clínicos, especialmente al Dr. Pedro Martino.

A los docentes del Departamento de Pequeños Animales, en especial a la Dra. Teresa Sala por su apoyo durante estos años.

A mi familia y amigos.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	V
1. <u>RESUMEN (SUMMARY)</u>	1
2. <u>INTRODUCCIÓN</u>	3
3. <u>PERITONITIS INFECCIOSA FELINA</u>	5
3.1 DEFINICIÓN.....	5
3.2 ETIOLOGÍA.....	6
3.2.1 Coronavirus felinos tipo I y II.....	6
3.2.2 Biotipos coronavirus entérico felino y virus de la peritonitis Infecciosa felina.....	8
3.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	10
3.4 PATOGÉNESIS.....	14
3.4.1 Enteritis coronaviral.....	14
3.4.2 Peritonitis infecciosa felina.....	15
3.4.2.1 Inmunidad.....	19
3.4.2.2 Presentaciones clínicas.....	22
3.5 SIGNOS CLÍNICOS Y FORMAS DE PRESENTACIÓN.....	24
3.5.1 Forma efusiva.....	26
3.5.2 Forma no efusiva.....	27
3.5.2.1 Signos neurológicos.....	27
3.5.2.2 Signos oculares.....	28
3.6 DIAGNÓSTICO.....	31
3.6.1 Hemograma.....	32
3.6.2 Bioquímica sérica.....	32
3.6.3 Anticuerpos anti coronavirusales.....	34
3.6.4 Pruebas realizadas en la efusión.....	35
3.6.5 Análisis del líquido cefalorraquídeo.....	36
3.6.6 Inmunotinción del antígeno coronaviral en macrófagos.....	36
3.6.7 Anatomopatología e histopatología.....	37
3.6.8 RT-PCR.....	40
3.6.9 Diagnóstico diferencial.....	41
3.7 TRATAMIENTO.....	43
3.7.1 Corticoesteroides.....	43
3.7.2 Antivirales.....	44
3.7.3 Otras drogas usadas.....	45
3.8 PREVENCIÓN.....	49
4. <u>CONCLUSIONES</u>	53
5. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	54

LISTA DE CUADROS

Cuadro I. Farmacoterapia para Peritonitis Infecciosa Felina.....	48
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo del Coronavirus felino.....	7
--	---

1. RESUMEN

La Peritonitis infecciosa felina (PIF) es una enfermedad inmunomediada debilitante, progresiva y letal de los gatos, tanto domésticos como silvestres, causada por un coronavirus felino (CoVf). Los coronavirus presentan una alta tasa de prevalencia en la población felina, y ésta es particularmente alta en hogares donde habitan varios animales. Se encuentran anticuerpos en el 80-90% de los gatos que viven en grupos y en el 50 % de los que viven solos, sin embargo sólo el 1 al 5 % de los animales seropositivos se enferman con PIF. Las cepas avirulentas que cursan sin sintomatología son las responsables de la alta tasa de seroprevalencia.

Es una de las principales causas infecciosas de muerte en gatos jóvenes, especialmente en los menores de 3 años, si bien ocurre en todas las edades.

Los coronavirus felinos tienen una patogenicidad bimodal, por un lado producen infecciones entéricas leves en gatitos, y por el otro la mortal peritonitis infecciosa felina.

Si bien la teoría más aceptada es que la PIF se desencadena cuando el virus muta dentro del animal, lo que le permite replicarse en monocitos y macrófagos que lo fagocitan y lo diseminan por todo el organismo, cada vez se acumula más evidencia de que la propia respuesta inmune del animal al CoVf y su habilidad de controlar su replicación en los macrófagos es un elemento esencial en la patogénesis de la enfermedad.

El resultado final dependerá del correcto balance entre la inmunidad celular y la humoral; los anticuerpos facilitarían la entrada viral a los macrófagos, y en la ausencia de una respuesta celular fuerte, los complejos antígeno-anticuerpo se vuelven responsables de una reacción de hipersensibilidad tipo III que lleva al desarrollo de vasculitis, dando lugar así a la forma efusiva de presentación. Por otro lado, una inmunidad celular débil lleva a la presentación no efusiva o seca de la enfermedad, caracterizada por reacciones de hipersensibilidad tipo IV.

Hay dos formas clínicas de presentación, la forma efusiva donde se observan efusiones abdominales y torácicas causadas por una poliserositis progresiva; y la forma no efusiva con lesiones granulomatosas en diversos órganos.

El diagnóstico de PIF suele ser difícil. Hallazgos anormales que son típicos de PIF son anorexia, fiebre que no responde al tratamiento de varias semanas de duración, letargia, pérdida de peso, un historial de estrés, anemia, neutrofilia con desvío a la izquierda, linfopenia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia.

A pesar de ser una enfermedad que ocurre esporádicamente, ya que no se presenta en brotes, la PIF es una enfermedad importante a tener en cuenta, ya que es fatal, su biología es pobremente conocida y actualmente no se cuentan con medidas eficaces preventivas ni curativas.

1. SUMMARY

Feline infectious peritonitis (FIP) is an immune mediated, progressive debilitating and fatal condition for wild and domestic felidae, caused by a Feline Coronavirus (FCoV). Coronaviruses are ubiquitous in cat populations, with particularly high prevalence in multiple-cat households. Antibodies against Feline Coronavirus are found in 80-90% of the animals living in multiple-cat households, and in up to 50% of solitary cats; however only some 1-5% of the seropositive cats eventually come down with FIP. Avirulent FCoV strains causing inconspicuous infections are responsible for the high seroprevalence.

Is a major infectious cause of mortality in young cats, it occurs in cats of all ages but most commonly in those under 3 years of age.

Feline coronaviruses show a bimodal pathogenicity distribution, with subclinical or mild enteric infections in young kittens at one extreme and the deadly feline infectious peritonitis at the other.

While there is widespread belief that FIP results from virulent FCoV mutants that develop during infection within an individual cat, and this mutated form acquires the ability to replicate within macrophages that phagocytose the virus in the lymph nodes and diffuse it through the body, there is mounting evidence that an individual cat's immune response to FCoV and its ability to control viral replication in macrophages is an essential element in disease pathogenesis.

The development of the disease depends on the balance between humoral and cellular immunity; antibodies could facilitate the viral uptake by macrophages, and in the absence of cell-mediated immunity, antigen-antibody complexes are responsible for a type III hypersensitivity reaction that leads to vasculitis. Weak cellular immunity leads to dry forms, characterised by type IV hypersensitivity reactions.

There are two forms of FIP, a wet form with abdominal and/or thoracic effusions caused by progressive polyserositis, and a dry form with granulomatous lesions in internal organs.

Diagnosis of FIP is sometimes difficult. Abnormal findings that are typical for FIP include anorexia, unresponsive fever, lethargy, weight loss, a history of stress, anemia, neutrophilia with left-shift, lymphopenia, hypoalbuminemia and hypergammaglobulinemia.

Though occurring only sporadically (i.e. not causing epidemics), FIP is an important disease, it is fatal, its biology is still poorly understood and currently there is no effective prevention or treatment.



2. INTRODUCCIÓN

Las infecciones por coronavirus felinos (CoVf) se producen en todo el mundo. La infección por CoVf puede ocasionar una amplia gama de signos clínicos, desde la ausencia de enfermedad alguna hasta la manifestación fatal conocida como peritonitis infecciosa felina (PIF). A pesar de la naturaleza ubicua de la infección en casi todas las poblaciones de gatos domésticos, la PIF continúa siendo una enfermedad relativamente poco frecuente. Sin embargo, es una de las infecciones más graves de los gatos, no sólo por su naturaleza fatal, sino también por la dificultad de obtener un diagnóstico ante-mortem y los problemas asociados al control de la misma. (Sparkes, 2007).

La peritonitis infecciosa felina es una de las principales causas infecciosas de muerte en gatos. Entre el 5 y el 10 % de todos los gatos seropositivos para el coronavirus felino desarrollan PIF y mueren durante los primeros 12 meses de sus vidas. Mayoritariamente se ve en animales provenientes de hogares donde habitan varios gatos, generalmente más de 5. Cerca del 75 % de todos los casos de PIF se ven en animales menores de 4 años y cerca del 50 % en gatos de menos de 2 años. El otro pico de la enfermedad se vuelve a dar en animales mayores de 10 años. (Lutz, 2003).

La PIF se manifiesta usualmente de dos formas, una forma efusiva o húmeda y una forma no efusiva o seca. En la forma efusiva grandes cantidades de fluido rico en proteínas se encuentran en las cavidades peritoneal, pleural o pericárdica. En la forma no efusiva existen lesiones inflamatorias inmunomediadas en diversos órganos. Cabe destacar que generalmente ambas presentaciones suelen solaparse, y se la clasifica de esta manera simplemente para facilitar el diagnóstico clínico de la misma. (Lutz, 2003).

La patogénesis de la enfermedad todavía es poco clara. Hay varias teorías sobre la etiopatogenia de la PIF, y en los últimos 10 años se han realizado la mayoría de los experimentos para esclarecer la misma. Sin embargo, de éstos resultan observaciones que muchas veces se contradicen. Tal vez esto se deba al hecho de que muchos estudios son hechos sin grupos control, o no son estudios dobles ciegos, o incluso basan sus resultados en animales a los que no se les hizo un diagnóstico definitivo de la enfermedad mediante histopatología. Es prudente por lo pronto, tomar los resultados de los estudios hechos con la mayor rigurosidad científica para comenzar a comprender los mecanismos que llevan al desarrollo de la enfermedad.

Antes se pensaba que la PIF clínica aparecía cuando un gato se exponía a un mutante virulento de CoVf y se infectaba sin que su sistema inmune pueda contener la infección. Se creía que las fuentes de las cepas mutantes virulentas de CoVf incluían los gatos portadores asintomáticos, los casos de PIF clínica que estuvieran excretando virus y la contaminación ambiental. Ahora se cree que la mayoría de los casos clínicos surgen de una mutación espontánea in situ de una infección por coronavirus felino preexistente que lleva a la aparición de la variante virulenta productora de PIF. (Sparkes, 2003; Sparkes, 2007).

El diagnóstico de PIF suele ser complicado debido a que los cambios patológicos son muy inespecíficos, dentro de éstos podemos encontrar anorexia, fiebre que no responde de varias semanas de duración, letargia, pérdida de peso, un historial de estrés, anemia, neutrofilia con desvío a la izquierda, linfopenia, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, aumento de la ALT (alanina transferasa) y AST (aspartato transferasa) e incremento de los títulos anti CoVF. Como se puede observar todos estos son síntomas y hallazgos de laboratorio inespecíficos, y que son compartidos por muchas enfermedades. Es por esto que es una enfermedad que debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial de muchos cuadros que puedan presentar los felinos. El único diagnóstico definitivo al día de hoy continúa siendo la histopatología, la cual usualmente es realizada post mortem. (Lutz, 2003).

Luego de que la enfermedad ha sido diagnosticada los animales no se recuperan. Todos los intentos llevados a cabo para curar la enfermedad han sido infructuosos, los reportes de curaciones son anecdóticos, y nuevamente no se cuenta con el diagnóstico definitivo previo de la enfermedad. La única droga en la que hay consenso absoluto son los glucocorticoides, pero se sabe que no curan la enfermedad, a lo sumo mejoran los signos clínicos pero por muy poco tiempo. De todas maneras, cabe destacar que tampoco hay estudios que comparen la sobrevivencia de animales tratados con y sin glucocorticoides, por lo que su uso es meramente empírico.

Como la biología de la PIF es pobremente conocida, hasta ahora la prevención ha sido muy difícil. Tal vez por el surgimiento en los últimos años del brote del síndrome respiratorio agudo humano (SARS) provocado también por un coronavirus, y del que su patogenia también es pobremente conocida, recientemente han comenzado a surgir experimentos para conocer, controlar y eventualmente curar la PIF, ya que el gato sirve de modelo para el SARS, lo que probablemente nos permitirá en pocos años tener un conocimiento más claro de los mecanismos detrás de esta enfermedad. (Lutz, 2003).

En el Uruguay no se conocen datos estadísticos sobre la prevalencia y la incidencia de la enfermedad, ya que no se han realizado estudios serológicos extensivos en la población felina. Posiblemente estemos sub diagnosticando esta patología, debido a que aquí no se la considera una de las principales causas de muerte infecciosa en felinos, en cambio, se la considera como una enfermedad rara y esporádica. Sería interesante, como mínimo, comenzar a considerarla dentro del diagnóstico diferencial de otras patologías felinas, y tal vez de esta forma, logremos comenzar a diagnosticarla con la misma frecuencia que en el resto del mundo, o confirmemos que aquí no es una patología tan prevalente.

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Realizar un amplio estudio bibliográfico sobre la etiología, fisiopatología y diagnóstico de la peritonitis infecciosa felina.
- 2) Globalizar las diferentes hipótesis citadas por algunos autores en los diversos trabajos de investigación, acerca de las características de presentación clínica, prevención y tratamiento de dicha enfermedad.

3. PERITONITIS INFECCIOSA FELINA

3.1 DEFINICIÓN

La enfermedad se describió por primera vez en 1963 como un síndrome de los gatos caracterizado por vasculitis inmunomediada y reacciones inflamatorias piogranulomatosas. En 1978 se identifica un virus como el agente etiológico y en 1979 se lo clasifica como coronavirus y se lo llama virus de la peritonitis infecciosa felina (VPIF). (Hartmann, 2005).

Es una enfermedad sistémica conocida y ampliamente distribuida por el mundo, producida por un coronavirus en los gatos, que se caracteriza por producir una serositis fibrinosa a granulomatosa con efusiones ricas en proteínas en las cavidades corporales y lesiones inflamatorias granulomatosas en varios órganos. Ahora se sabe que los gatos siempre se infectan primariamente con el CoVF avirulento que se replica en los enterocitos. Es ciertas instancias, sin embargo, ocurre una mutación en cierta región del genoma del CoVF que le permite replicarse dentro de los macrófagos, lo que sería el evento patogénico clave en el desarrollo de la enfermedad. Se utiliza el término genérico coronavirus felino (CoVF) cuando se analiza el virus, a menos que se quiera diferenciar entre el que provoca cuadros entéricos asintomáticos, al que se lo nombra como coronavirus entérico felino (CoVEF) y el que provoca la peritonitis infecciosa felina o VPIF. Se debe recordar que no son dos virus distintos, sino que es el mismo virus con distinta patogenicidad. Se utiliza el término peritonitis infecciosa felina (PIF) para denotar el estado de enfermedad multisistémica asociado con diseminación viral. (Kipar y col., 2005; Hartmann, 2007; Addie y Jarrett, 2008).

Los coronavirus felinos manifiestan una doble patogenicidad, produciendo infecciones entéricas subclínicas o leves en un extremo y peritonitis infecciosa felina en el otro. La PIF se desarrolla mayoritariamente en animales susceptibles, esto es inmuno deprimidos y/o cuando la virulencia del CoVF se incrementa por mutaciones. La respuesta humoral contra el coronavirus no parece ser protectora y puede de hecho llevar a un síndrome de muerte temprana, una forma más fulminante y drástica con un período de duración de la enfermedad más corto. Se cree que el control de la infección y la eliminación viral son logrados primeramente a través de la inmunidad mediada por células. (de Groot-Mijnes y col., 2005; Poncelet y col., 2008; Pratelli, 2008).

Esta enfermedad es una importante causa infecciosa de mortalidad en gatos jóvenes. Ocurre en gatos de todas las edades pero es más común en aquellos menores de 3 años. Actualmente no hay medidas preventivas efectivas ni tratamiento para la misma. De la misma forma, tampoco hay métodos precisos para predecir qué gato está en riesgo de desarrollarla. La falta de patrones predecibles, tratamientos inefectivos, el tener consecuencias fatales invariablemente y su impacto emocional y financiero la convierten en una enfermedad temida. (Norris, 2007).

3.2 ETIOLOGÍA

El coronavirus felino pertenece al orden Nidovirales y a la familia Coronaviridae. Los coronavirus son grandes virus ARN con envoltura, de cadena positiva. Son responsables de enfermedades altamente prevalentes tanto en humanos como en animales. Las principales proteínas virales son: espiga (S), nucleocápside (N), membrana (M) y la envoltura (E). Los coronavirus son pleomórficos y miden un promedio de 100 nm de diámetro y contienen una sola cadena de ARN. Unas proyecciones con forma de pétalo características llamados peplómeros protruyen de la superficie viral. Estos peplómeros son responsables de la apariencia de corona del virus cuando se visualiza con microscopio electrónico, lo que llevó a que se los llamara coronavirus. Las proteínas de los peplómeros son usadas para la fijación viral en las proteínas de la superficie celular, que actúan como receptores virales. Tienen el genoma más largo de todos los virus ARN (27-32 kb) y se replican por un mecanismo único, que resulta en una alta tasa de recombinaciones. (Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008; Pratelli, 2008; Takano y col., 2008).

La familia Coronaviridae se divide en tres grupos y los coronavirus felinos pertenecen al grupo I, éste es un grupo de coronavirus estrechamente relacionados que incluye el virus de la gastroenteritis transmisible de los cerdos (TGEV), el coronavirus respiratorio porcino de reciente irrupción, el coronavirus canino (CoVc) y el coronavirus humano (CVH-229E). Se ha demostrado la existencia de transmisión entre especies para alguno de estos coronavirus, y se les considera mutantes específicos para cada hospedador de un sólo virus. Si bien los gatos pueden infectarse con CoV-SARS experimental y naturalmente, los seres humanos no pueden contagiarse SARS de sus gatos (*Felis catus*) y tampoco pueden ser infectados con el coronavirus felino. (Addie, 2005b; Sparkes, 2007; Addie y Jarrett, 2008).

3.2.1 CORONAVIRUS FELINOS TIPO I Y II

Las cepas de laboratorio pueden clasificarse en tipos I y II, según sus características de crecimiento en cultivos celulares (cepas del tipo I crecen pobremente y las del tipo II crecen bien en distintas líneas celulares), citopatogenicidad *in vitro* (el tipo I causa un efecto lento y pequeño, sin embargo, las cepas del tipo II tienen un marcado efecto citopático) y grado comparativo de neutralización mediante antisuero a coronavirus canino (los anticuerpos anti coronavirus canino neutralizan el serotipo II pero no el serotipo I). Además de la distinta capacidad de neutralización del coronavirus canino, se diferencian porque el tipo I es totalmente felino, mientras que los CoVF II están más estrechamente relacionados desde el punto de vista genético con el coronavirus canino, por lo que se cree que los CoVF tipo II surgieron por recombinación homóloga genética, entre los CoVF tipo I y el CoVc. Los virus tipo II podrían originarse de novo cuando perros y gatos conviven en cercanía y ambos están infectados por coronavirus. El intercambio tuvo lugar entre los genes S y M, dando origen a virus que tienen una proteína S como la del CoVc y las proteínas M, N, 7a y 7 b del CoVF tipo I. Esta proteína S del tipo II tiene una secuencia de

aminoácidos más similar a la del CoVC (91%) y a la del virus de la gastroenteritis transmisible del cerdo (81%), que a la de la proteína S del CoVF tipo I. No se sabe en que especie la recombinación ocurrió. Bajo condiciones experimentales los gatos se pueden infectar con CoVC. La virus neutralización puede ser usada para diferenciar estos dos tipos de CoVF. (Herrewegh y col., 1998; Addie y col., 2003; Lutz, 2003; Hartmann, 2005; Shiba y col., 2007; Addie y Jarrett, 2008).

Según la zona geográfica prevalece un serotipo u otro, en Europa y Estados Unidos el I es el más prevalente con el 70-90 % de todos los aislamientos, en Japón el serotipo II es el que predomina. Ambos serotipos pueden causar PIF y ambos cursan con infecciones inaparentes. Entre los gatos enfermos de PIF en Japón el 30% eran tipo II. Además de la posibilidad de que haya una mayor chance de desarrollar PIF con una infección de tipo II, no se sabe si existe alguna correlación entre el tipo viral y el resultado de la infección en cuanto a volverse portador crónico o lograr liberarse de la infección. (Addie y col., 2003; Hartmann, 2005).

Es posible que la adquisición de secuencias del CoVC sea un beneficio para el crecimiento viral, ya que comparado con el tipo I el tipo II se replica mucho más eficientemente en cultivos celulares y produce de 50 a 100 veces más títulos virales extracelulares. (Herrewegh y col., 1998).

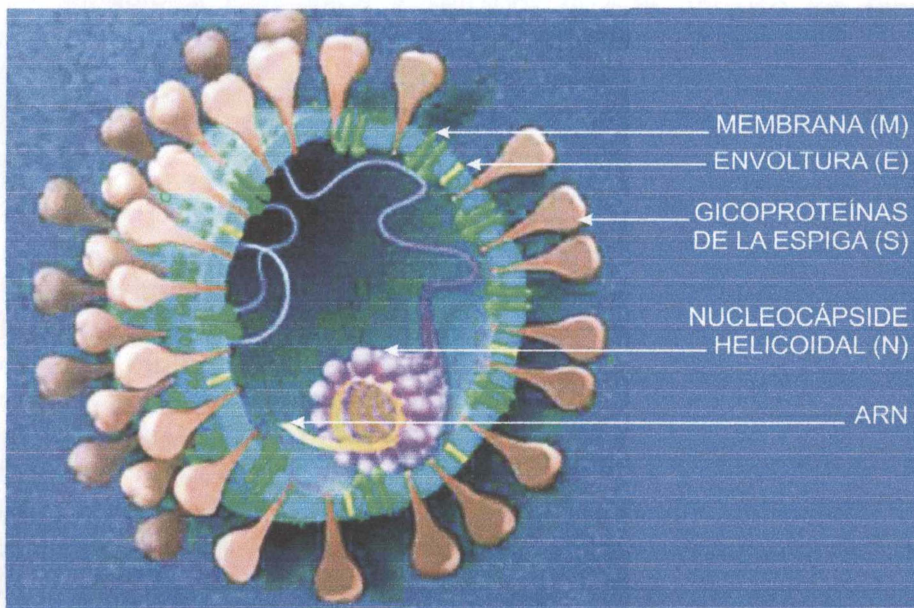


Figura 1: Modelo del Coronavirus felino. (College of Veterinary Medicine, Auburn University).

3.2.2 Biotipos coronavirus entérico felino y virus de la peritonitis infecciosa felina

Antes se creía que existían dos tipos de CoVF en la naturaleza: virus de la peritonitis infecciosa felina (VPIF) y coronavirus entérico felino (CVEF), con diferente potencial para provocar enfermedad. En realidad, ahora se cree que todas las infecciones naturales por CoVF poseen el potencial de provocar PIF, a pesar de que sólo lo hacen en el 10 %, aproximadamente, de los gatos infectados. Todavía hay quienes suscriben a la teoría de que el virus de la PIF y el coronavirus entérico felino son virus separados entre sí, pese a toda la evidencia que se acumula a favor de la teoría de la mutación interna. (Andrew, 2000; Addie y Jarrett, 2008).

Los serotipos del CoVF son interesantes desde el punto de vista de la evolución, pero desde el punto de vista clínico resulta más útil saber que existen dos biotipos de CoVF, sin relación con los serotipos. Partiendo de ciertas mutaciones dentro del genoma del CoVF, que resultan en un dramático desvío de su patogenicidad, se genera la capacidad de producir PIF. En contraste, la mayoría de las cepas de CoVF son de menor virulencia y están adaptadas a la replicación en los enterocitos. Estos dos biotipos se conocen comúnmente como el virus de la peritonitis infecciosa felina (VPIF) y el coronavirus entérico felino (CoVEF). Hay que recordar que estos no son dos virus distintos sino cepas del mismo virus con una marcada diferencia en la virulencia, resultante de pequeñas variaciones en su genoma. Estos dos biotipos son indistinguibles antigénica y serológicamente. Incluso las técnicas sofisticadas de diagnóstico molecular como la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) son incapaces de distinguir a los dos biotipos. (Sparkes, 2003; Sparkes, 2007).

La ARN polimerasa de los coronavirus es una enzima que comete "errores" porque introduce 1 nucleótido mal cada 10.000 bases de ARN viral recién sintetizado. Como el genoma de los coronavirus mide 30 kilobases (es el genoma ARN de mayor tamaño conocido), durante cada ronda de replicación, 3 mutaciones serán introducidas. En animales con una alta carga viral la probabilidad es alta de que algunas mutaciones ocurran durante la replicación, y que esto lleve a un cambio antigénico o a un aumento en la virulencia, o ambas. Esto ha ocasionado la aparición del concepto de cuasi especies: durante la replicación normal, la elevada tasa de mutaciones hace que haya un enjambre de virus que se diferencian ligeramente desde el punto de vista genético, que es lo que puede acabar haciendo que haya variaciones antigénicas. (Lutz, 2003; Sparkes, 2007).

Esto probablemente explica la frecuencia de casos donde se observa PIF en gatitos de 2 a 4 meses luego de llegar a un nuevo hogar, incluso si es en un apartamento sin acceso a la calle y el animal no convive con otros animales. Como consecuencia de la inmuno supresión provocada por el estrés, la carga viral se sale de control y con el aumento de la carga viral aumentan las probabilidades de que se introduzcan mutaciones. El siguiente estudio también avala la teoría de la mutación interna: gatos con el virus de la inmunodeficiencia felina fueron superinfectados con CoVF. Una gran cantidad de animales desarrolló PIF en respuesta. Las variantes sistémicas que se aislaron de los gatos enfermos eran isogénicas con la cepa original de CoVF, pero diferían de ella en que al ser inoculadas a gatos libres de

patógenos específicos (spf) inducían PIF, por lo que la virulencia parece ser una característica genética adquirida. (Lutz, 2003; Chang y col., 2010).

La otra fuente de variación genómica y antigénica entre los aislados de coronavirus proviene de procesos de recombinación entre distintas cepas de coronavirus, y esto puede ocurrir entre cepas distintas adaptadas a distintas especies (como entre el CoVC y el CoVF). Hasta ahora no se ha identificado la mutación genética exacta que transforma el virus, ya que el genoma viral es enorme. (Sparkes, 2007; Chang y col., 2010).

Por lo tanto, sólo el termino coronavirus felino (CoVF) debería usarse para describir a todos los coronavirus felinos en gatos, ya que el VPIF surge espontáneamente del CoVF. (Hartmann, 2005).

3.3 EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el coronavirus felino es ubicua dentro de la población de gatos domésticos en todo el mundo y los felinos salvajes también resultan seropositivos. (Sparkes, 2003; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Si bien la mayoría de los gatos infectados con el CoVF permanecen sanos, alrededor del 10 % desarrolla PIF, generalmente a la primera exposición. Se cree que la PIF lidera en este momento como causa infecciosa de muerte felina, sin embargo continúa siendo una de las enfermedades más difíciles de diagnosticar. (Addie, 2005a).

Los gatos susceptibles generalmente se infectan a partir de los gatos asintomáticos que excretan virus por las heces. Si bien la transmisión de CoVF desde gatos que están padeciendo PIF podría ocurrir, es importante destacar que esto no conlleva a desarrollar la enfermedad. De hecho, la transmisión de la PIF es considerada muy rara en condiciones naturales, sí ha sido demostrada experimentalmente. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Se ha sugerido que la mortalidad global debida a PIF en gatos de casas en que conviven pocos gatos (uno a dos individuos) es de aproximadamente 1 de cada 5000, mientras que en las colonias de gatos es de aproximadamente un 5 %. (Sparkes, 2007).

El CoVF es muy infeccioso, y una vez que ingresa a una casa, infectará al menos al 90 % de los gatos. (Addie, 2005b).

La infección es particularmente común en hogares donde habitan varios gatos, donde el 25-40 % de los gatos son seropositivos al CoVF, mientras que esa cifra aumenta al 80-100% en gatos de criaderos o refugios. En un estudio realizado en Australia la seroprevalencia de CoVF era de 34 % en gatos que poseían dueño y de 0 % en gatos sin dueño que vagan libremente. A pesar de estos altos niveles de exposición, la PIF es una enfermedad relativamente poco común. (Sparkes, 2003; Bell y col., 2006; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

El riesgo de desarrollar PIF no es mayor en grupos donde se ha diagnosticado la enfermedad comparado con grupos donde el CoVF es endémico. Esto apoyaría la teoría de que el coronavirus que produce PIF surge de una mutación del virus en un animal, y que por lo tanto la transmisión horizontal de la cepa virulenta es una excepción más que la regla. (Holst, 2002).

Una explicación para el aumento en la prevalencia de PIF es el cambio en el manejo de los gatos domésticos. Con la introducción de las bandejas sanitarias, más gatos se mantienen dentro del hogar permanentemente, exponiéndolos a grandes dosis de virus de su materia fecal que antes hubieran enterrado fuera del hogar. Por otro lado también creció el número de gatos que son mantenidos en confinamiento junto a un gran número de gatos, este es el caso de los criaderos y los refugios, lo que les provoca estrés y aumenta la exposición al CoVF. (Hartmann, 2005).

La fuente principal de virus son las heces, y la infección es por la vía feco oral, por ingestión accidental de partículas fecales (al lavarse las patas y manos luego de usar la bandeja sanitaria, partículas que vuelan de la bandeja sanitaria y contaminan tarros de agua, etc.). (Addie, 2005b).

Es un virus frágil que se inactiva a temperatura ambiente en 24- 48 hs., pero que en condiciones secas puede sobrevivir hasta por 7 semanas en el ambiente, por lo tanto la transmisión indirecta por fomites es posible. La transmisión a través de pulgas o pijos se considera improbable. (Hartmann, 2005).

No se sabe si el CoVF se elimina por semen, o si las hembras de un criadero se pueden infectar vía vaginal. La transmisión transplacentaria se describió a partir de una gata que adquirió la enfermedad durante la preñez. (Holst, 2002; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

En infecciones recientes, la transmisión a través de la saliva mediante gotitas de estornudo, platos de alimento compartidos y acicalamiento mutuo también es posible, pero sólo durante algunas horas. Se desconoce si la transmisión de CoVF es significativa en exposiciones de gatos. (Addie y Jarrett, 2008).

No se ha encontrado el CoVF mutado causante de PIF en las secreciones o excreciones de los gatos con PIF. Por lo tanto, la transmisión del CoVF mutado causante de PIF es considerada improbable bajo circunstancias normales. Sin embargo puede existir transmisión iatrogénica o en condiciones experimentales, si por ejemplo, inyectamos la efusión conteniendo macrófagos infectados de un gato con PIF a otro sano. (Hartmann, 2005).

La prevalencia de la PIF depende de la población de gatos, especialmente su edad y es posible que diferencias locales influyan. Algunas razas de gatos como la Persa y Birmana y líneas particulares dentro de razas son más susceptibles a sufrir PIF, lo que podría ser un rasgo parcialmente heredable, aquí también se incluye a los chitas (*Acinonyx jubatus*). Se cree que la endogamia en estas especies ha llevado a una disminución del polimorfismo del complejo mayor de histocompatibilidad, predisponiéndolas a sufrir varias enfermedades, incluida PIF. (Norris y col., 2005; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Se ha sugerido que la prevalencia de la enfermedad es mayor en los gatos sexualmente activos. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

La edad es un factor importante, y el 70 % de los gatos que desarrollan la enfermedad tienen menos de un año. El riesgo para desarrollar PIF es mayor en animales jóvenes e inmuno comprometidos, debido a que la replicación viral del CoVF en estos animales está menos controlada, por lo que la mutación se vuelve más factible de ocurrir. En los criaderos, los gatitos se infectan a una edad muy temprana, generalmente antes del destete, aproximadamente a las 5 semanas, pero hay casos tan tempranos como las 2 semanas. La madre suele ser la fuente de contagio. La PIF se ve más frecuentemente en gatitos de raza nacidos y criados en grandes grupos, donde los signos clínicos se manifiestan poco después del arribo al nuevo hogar o muchas veces ligado a un evento estresante. El segundo pico de prevalencia se ve en gatos mayores de 10 años, la enfermedad se ha observado hasta en animales de 17 años. (Hartmann, 2005; European Advisory Board on Cat Disease, 2008; Gruffydd-Jones, 2009).

Luego de la infección con CoVF hay cuatro resultados posibles: 1 Desarrollar PIF (cerca del 10 % de los casos). 2 Infectarse en forma transitoria, eliminar CoVF en materia fecal por 2-3 meses y volverse seropositivo, dejar de eliminar el CoVF, volverse seronegativo y quedar susceptible a reinfecciones (esto sucede con la mayoría de los gatos). 3 Convertirse en portador sano de por vida (13 % de los gatos). 4 Hay una pequeña minoría de gatos que son naturalmente resistentes a la infección por CoVF. (Addie, 2005a).

La eliminación viral comienza tan temprano como a los 2-3 días post infección, generalmente es a partir de los 7 días, y continúa haciéndolo de semanas a meses; el animal seroconvierte a los 18-21 días post infección. Una pequeña proporción de animales puede eliminar el virus de por vida en heces. Los gatos eliminan literalmente billones de partículas virales en sus heces y el estrés puede causar que esta eliminación viral aumente más aun. (Addie, 2005b; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Los portadores son aquellos gatos que eliminan virus en las heces en cada test que se les realiza y permanecen infectados de por vida. Para determinar que un animal es un portador debe eliminar virus sucesivamente por más de 9 meses. Ser portador no predispone al animal a desarrollar PIF. El virus se mantiene en la población felina a través de los portadores crónicos y de la reinfección de gatos infectados en forma transitoria. Es curioso que los animales que son portadores sanos toda su vida liberan continuamente la misma cepa viral por la materia fecal, y rara vez desarrollan PIF. (Addie y Jarrett, 2001; Addie y Jarrett, 2008).

No hay correlación entre la eliminación del virus por heces y los títulos de anticuerpos, los gatos pueden permanecer seropositivos largo tiempo luego de haber eliminado la infección, algunos gatos permanecen seropositivos durante más de 25 meses luego de haberse librado de la infección. (Addie y Jarrett, 2001).

Los gatitos nacidos en un ambiente en que el CoVF es prevalente tienen muchas probabilidades de estar inicialmente protegidos por los anticuerpos derivados de la madre (ADM). Los títulos de ADM suelen descender hasta niveles indetectables a las 6-8 semanas de edad, y los anticuerpos vuelven a ascender a las 8-14 semanas de vida, lo que indica que ha habido una infección natural por CoVF. Los estudios realizados mediante PCR para detectar la excreción de virus en las heces han demostrado que los gatitos suelen empezar a excretarlos a las 5-11 semanas de edad, y que la excreción precede a la seroconversión. (Sparkes, 2007).

Generalmente los gatitos eliminan la carga viral más grande mientras que los gatos más viejos eliminan significativamente menos virus. Como la transmisión es por la vía feco oral, queda claro que la carga viral en un animal individual puede ser afectada por la alta carga viral del ambiente si el animal vive en hacinamiento con otros gatos. (Lutz, 2003).

El estrés de ingresar a un refugio de rescate aumentó la liberación viral desde 10 veces hasta 1.000.000 de veces. Sin embargo el estrés del embarazo y la lactancia no provocó que las gatas infectadas liberaran mayor cantidad de virus. (Addie y Jarrett, 2008).

Para propósitos clínicos un gato con 5 muestras consecutivas negativas a RT-PCR en heces se puede considerar libre de la infección por CoVF, independientemente de que permanezca seropositivo o no. (Addie y Jarrett, 2001).

La mayoría de los gatos se infectan con una sola cepa, sin embargo algunos lo hacen con más de una. Los gatos que estuvieron por períodos limitados infectados y cesan de eliminar el virus, pueden ser reinfectados por la misma o por otra cepa. En la mayoría de los casos, si un animal permanece como portador crónico o es infectado por un tiempo transitorio es independiente de la cepa viral, más bien parece ser una propiedad del gato. (Addie y col., 2003).

La mayoría de las especies que se infectan con coronavirus son de vida corta por naturaleza (ratones) o porque son criados para alimento (cerdos y gallinas). En el gato, que puede vivir hasta 20 años, existen los portadores de por vida. También se han encontrado cachorros de perros que eliminan coronavirus por largos períodos. En los humanos no se ha demostrado que existan portadores crónicos, pero estos datos sugieren que los portadores podrían existir y deberían ser buscados. (Addie y col., 2003).

3.4 PATOGÉNESIS

3.4.1 Enteritis coronaviral

Al infectar un animal el virus se replica en enterocitos maduros del intestino delgado y grueso, con producción de diarreas y vómitos en unos cuantos gatos infectados. De todas formas, la mayoría de los gatos cursan con una leve diarrea que generalmente pasa desapercibida. Los que presentan los signos más intensos son los que tienen las lesiones más graves en el íleon, con atrofia de las vellosidades, fusión de vellosidades, desprendimiento de las puntas de las vellosidades e infiltrados inflamatorios leves. (Sparkes, 2007).

Cambios significativos en el entendimiento de la infección por CoVF y la patogénesis de la PIF han ocurrido con el paso del tiempo. Originalmente se pensaba que la mayoría de las infecciones por CoVF se localizaban en los enterocitos y que la infección sistémica con el CoVF era un momento clave y definitorio en el desarrollo de la enfermedad. Luego se encontró que la infección sistémica con el CoVF es una consecuencia común luego de la infección y en la mayoría de los casos es subclínica. La infección sistémica ocurre como resultado de una viremia asociada a monocitos y macrófagos. Luego se demostró que la infección sistémica produce un aumento del número de monocitos y macrófagos en los tejidos hemolinfáticos, se desarrolle PIF o no. Mediante el uso de RT-PCR se ha detectado CoVF en la sangre, no sólo de aquellos gatos enfermos, sino también de los sanos que nunca desarrollan la enfermedad. Luego de la infección se pueden encontrar virus en hígado, bazo, riñones, pulmón y médula ósea en altas concentraciones, sin causar signos clínicos. Esto indicaría que el virus no mutado también posee la capacidad de producir viremia, pero se cree que es de corto plazo y bajo grado, esta viremia no se comprende claramente. Se cree que los CoVF no mutados son adquiridos por las células mononucleares en el intestino y son llevados a diversos órganos y tejidos con la sangre. Al estudiar los niveles de ARN viral en los tejidos hemolinfáticos (donde mayormente se acumulan monocitos y macrófagos), se encontraron niveles muchísimo más altos en los gatos con PIF que en los sanos. Más aun, el antígeno coronaviral detectado por inmunohistoquímica de estos tejidos sólo se encuentra en los animales con PIF, lo que es consistente con la baja replicación del CoVF no mutado. Los monocitos y macrófagos juegan roles claves en el desarrollo de la PIF, son esenciales para la replicación viral, la formación de lesiones granulomatosas y el desarrollo de la vasculitis características de la enfermedad. (Lutz, 2003; Hartmann, 2005; Norris, 2007; Chang y col., 2010).

Hay animales que son resistentes a la infección por CoVF, una explicación a esto sería que carecen de los receptores a los que se une el virus. Una forma mutante del receptor en los macrófagos de algunos gatos sería resistente a la infección por el virus (esto se ha descrito para el virus de la inmunodeficiencia humana). Otra explicación podría ser algún tipo de respuesta inmune que en la actualidad no se puede detectar. (Addie y Jarrett, 2001).

3.4.2 Peritonitis infecciosa felina



Antes se pensaba que la PIF clínica aparecía cuando un gato se exponía a un mutante virulento de CoVF y se infectaba sin que su sistema inmune pueda contener la infección. Se creía que las fuentes de las cepas mutantes virulentas de CoVF incluían los gatos portadores asintomáticos, los casos de PIF clínica que estuvieran excretando virus y la contaminación ambiental.

Ahora se sabe que la mayoría de los casos clínicos surgen de una mutación espontánea in situ de una infección por coronavirus felino preexistente que lleva a la aparición de la variante virulenta productora de PIF. (Sparkes, 2003; Sparkes, 2007).

La causa precisa de la PIF no está clara, pero hay dos hipótesis principales. La primera, que ocurre una mutación viral que le permite replicarse en macrófagos y monocitos. Ésta se conoce como la teoría de la mutación interna. La segunda hipótesis para el desarrollo de PIF es que cualquier CoVF puede producir PIF pero que la carga viral y la respuesta inmune del gato determinan si el animal desarrollará PIF o no. Es posible que tanto la genética viral como la respuesta inmune del huésped tengan un rol en el desarrollo de la enfermedad. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Las variantes genéticas del CoVF sucederían en el intestino posterior, donde mayoritariamente se replica el virus. Las variaciones entre el virus entérico y el que produce PIF de muestras obtenidas de animales que conviven juntos es menos amplia que aquella encontrada cuando se compara a coronavirus de animales que no habitan juntos, por lo que se piensa que el virus que ocasiona PIF deriva de una mutación del que habita en el intestino, por lo que cualquier factor que aumente la replicación viral en los intestinos aumenta las probabilidades de que la mutación ocurra. Estos factores incluyen características físicas (animales jóvenes y predisposición racial), estatus inmune del gato (el cual se puede ver comprometido por infecciones como virus de la inmunodeficiencia felina o virus de la leucemia felina), estrés (vacunación, mudanzas, castración), tratamiento con glucocorticoides, cirugías, carga viral y la tasa de reinfección en casas donde habitan muchos animales. (Hartmann, 2005; Poncelet y col., 2008).

Recientemente, la teoría de la mutación interna como la base para el cambio de patogenicidad fue cuestionada. Se partió de la presunción de que los gatos con PIF deberían albergar poblaciones coronavirales entéricas y no entéricas distintas. Se estudió y comparó las secuencias de un tercio del genoma viral aislado del yeyuno y del hígado de un gato con PIF. La secuencia de aproximadamente 10 kb comparada de los dos virus, incluido el gen 3c (se lo propuso como un marcador de virulencia), eran completamente idénticas, una observación que se consideró una clara violación a la hipótesis de la mutación. Para resolver esta controversia un estudio analizó el gen 3c en el CoVF en gatos infectados asintomáticos y en gatos infectados y con PIF. Los hallazgos sugieren que la expresión de la proteína funcional 3c es crucial para la replicación viral en el intestino, pero no así para la replicación sistémica. Este gen está intacto en todos los animales asintomáticos y aparece mutado en la mayoría de los animales con PIF, pero no en todos, lo que implica que esta mutación no es la (única) causa de la PIF. La mayoría de los gatos con PIF no tienen niveles detectables de CoVF en intestinos, y aparentan haberse liberado de la infección

primaria. En los animales con CoVF detectable el virus siempre tenía el gen 3c intacto. Se podría sospechar que los virus que tienen el gen 3c inactivado no se replican, o lo hacen muy pobremente, en el intestino, lo que explicaría la rara incidencia de brotes de PIF. El gen 3c intacto también se encontró en los intestinos de los gatos con PIF (el coronavirus mutado de estos animales no tenía el gen 3c) que sí tenían CoVF en heces. (Chang y col., 2010).

Estos estudios sugieren que si el gen mutado participa de alguna manera en la patogénesis de la enfermedad, no es el único. La ausencia de la infección en varios animales con PIF implica que mutaciones adicionales o alternativas pueden generar el patotipo virulento. Se cree que el gen 3c es crítico para la replicación de la variante avirulenta en el tracto intestinal, pero que ese gen no es más esencial para la variante virulenta. La mutación o mutaciones en el genoma que le permiten infectar monocitos y macrófagos y expandirse sistémicamente no se han hallado, pero se cree que estas mutaciones le permiten codificar proteínas no estructurales de las que no se conoce la función aun. (Kipar y col., 2005; Chang y col., 2010).

Los gatos se infectan por CoVF circulantes que se replican en los intestinos, estableciendo una infección sistémica de bajo grado que aparentemente es tenida bajo control por el sistema inmune. Inherente a los virus ARN es la capacidad de que ocurran mutaciones continuamente, una de las cuales incidentalmente provee al virus la capacidad de replicarse en macrófagos y monocitos, que luego extienden la infección (ahora del virus mutado que provoca PIF) a los órganos de todo el cuerpo. Al llegar a este nuevo ambiente, la propagación viral no depende más de la funcionalidad de todos los genes y algunas proteínas que son cruciales para la replicación en los intestinos se vuelven dispensables. Mutaciones como estas puede que no sólo sean toleradas, sino que tal vez vuelvan al virus más apto para su nuevo ambiente. Irónicamente, pero por suerte, estas mutaciones que le dan ventajas para la replicación sistémica, pueden prevenir efectivamente que este nuevo virus recolonice el intestino, ya que aquí sí se necesita el gen 3c intacto. La eliminación del virus mutado a través de la materia fecal se da en raras circunstancias, como ser el resultado de lesiones intestinales extensivas en gatos enfermos con PIF. (Chang y col., 2010).

La infección de los monocitos y macrófagos se considera el evento patogénico más importante en la PIF. El mutante ha adquirido un nuevo tropismo y se replica en altos títulos en monocitos y macrófagos. Sin embargo, la presencia de ARN mensajero del CoVF en los monocitos de gatos sanos es un indicador que el desarrollo de PIF no está asociado con la capacidad del CoVF de producir viremia e infección sistémica. De todas formas, surge la duda de si los gatos sanos que dieron positivo a la detección de ARN mensajero del CoVF mediante RT-PCR podrían estar refugiando mutantes virulentas en etapas tempranas de la patogénesis de la PIF. Análisis cuantitativos de RT-PCR del ARN mensajero coronaviral serán necesarios para identificar las diferencias potenciales entre los gatos sanos y los enfermos. (Simons y col., 2005).

Estudios genéticos en la proteína S viral y otros genes específicos donde se vieron mutaciones entre los virus que permanecían en el intestino y los que provocaban

PIF, sugieren que la transición a la virulencia es un proceso de varios pasos y que involucra mutaciones en varias zonas, incluida la proteína S. (Rottier y col., 2005).

Se han aislado cepas de los dos biotipos de coronavirus, el entérico y el productor de PIF de animales infectados, y se ha estudiado sus diferencias en cultivos celulares. La proteína S determinaría la habilidad de infectar macrófagos y la especificidad de tropismo de los coronavirus, la cepa virulenta y la no virulenta usan los mismos receptores para ingresar a los macrófagos, pero la no virulenta se restringe a unas pocas células iniciales, mientras que la virulenta infecta nuevas células a partir de los macrófagos ya infectados y lleva a la destrucción de todo el cultivo celular. In vitro, la cepa productora de PIF infecta más eficientemente los macrófagos si hay anticuerpos específicos contra la proteína S que si no hay, esto es un ejemplo de mejoramiento dependiente de anticuerpos (MDA). (Rottier y col., 2005).

Se han demostrado variantes genómicas en el CoVF que produce PIF en un mismo animal, con variantes en diferentes órganos, lo que hace suponer que el virus continúa mostrando variaciones genómicas luego de producir PIF dentro del huésped, al igual que lo haría en el intestino. Estas variantes se pueden dar entre órganos del mismo animal, dentro del mismo órgano e incluso dentro de macrófagos de una misma lesión. Por lo tanto se demuestra heterogenicidad a nivel viral y se sabe que es a nivel de la proteína N (no es de superficie). Esta proteína desencadena reacciones humorales y celulares vigorosas, por lo que se cree que podría ser un factor relevante en la inmunopatogenicidad de la PIF. (Poncelet y col., 2008).

Los virus entran a las células a través de pasos sucesivos que permiten al virus llevar su genoma al interior celular. El virus o se fusiona con la membrana celular del huésped (endocitosis) o utiliza la maquinaria endocítica de la célula. La endocitosis puede dividirse en dos categorías: fagocitosis de cargas grandes y pinocitosis de cargas menores. La fagocitosis es un proceso activo y está altamente regulada por receptores celulares de superficie y cascadas de señalización a través de GTPasas. La pinocitosis puede ocurrir a través de varias vías, la carga y el receptor determinan qué vía de pinocitosis será usada. Las vías que existen de pinocitosis son macropinocitosis, la endocitosis mediada por claritrina, la endocitosis mediada por caveolae y un grupo que se llama vía independiente de la claritrina y caveolae. Los virus están especializados en el uso incorrecto de estas vías endocíticas para poder entrar a las células, la vía de ingreso depende del virus y de la célula que está siendo infectada. Se sabe que el CoVF no ingresa a las células vía fagocitosis o macropinocitosis, sería mediante endocitosis a través de la vía independiente de la claritrina y caveolae. Se cree que la entrada depende de una GPTasa llamada Dynamín. (Van Hamme y col., 2007; Van Hamme y col., 2008).

La utilidad que esto puede tener a futuro es para lograr inhibir estos mecanismos de internalización celular, y de esta manera controlar el progreso de la enfermedad o incluso curarla. Actualmente se está evaluando el efecto de inhibidores químicos y luego estudiando el porcentaje de los viriones internalizados por célula. Se está estudiando un inhibidor químico de la Dynamín que efectivamente redujo la internalización viral en un 20 % aproximadamente en las células. Al utilizar proteínas dominantes negativas se observó que reducen la invasión viral en un 40% aproximadamente. Experimentos esclarecieron que para la invasión celular del virus

es necesaria la acidificación de los endosomas, independientemente de la presencia de anticuerpos. (Takano y col., 2008; Van Hamme y col., 2008).

Las células infectadas por VPIF no muestran en su superficie antígenos virales lo que las hace indetectables para la respuesta inmune humoral. El mecanismo de esta evasión podría deberse a la ausencia de antígenos virales en la superficie celular, que sería consecuencia de la existencia de anticuerpos específicos anti CoVF. La consecuencia de esto puede ser una infección latente y un largo período de incubación. La activación de los macrófagos y los monocitos podría llevar al desarrollo de los piogranulomas y las lesiones de vasculitis y perivasculitis en diversos órganos y tejidos (pulmones, hígado, bazo, omento y cerebro) de los gatos con PIF. Sin embargo, sí presentan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad I. El sistema inmune adquirido puede eliminar células infectadas mediante la inmunidad celular. Algunas proteínas virales sintetizadas en las células son desintegradas hasta péptidos que se unen al complejo mayor de histocompatibilidad I y son transportados a la membrana celular de la célula infectada. Este complejo es reconocido por los linfocitos T citotóxicos que matan a la célula infectada. Existe la posibilidad que el virus de PIF afecte en alguna medida también al complejo mayor de histocompatibilidad I. (Cornelissen y col., 2007; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Para el momento en que los signos de PIF se manifiestan, la mayoría de los gatos resolvieron la infección primaria de los intestinos. Incluso en los gatos con PIF donde se detectó CoVF en heces, el virus no representaba al virus sistémico ni a su CoVF predecesor, sino más bien era una superinfección por CoVF. Posiblemente en las primeras etapas de la PIF, la infección inducida por el CoVF mutado activa o reactiva mecanismos inmunes que llevan a la eliminación viral del intestino. La gran desregulación y colapso del sistema inmunitario en las etapas finales de la PIF pueden crear un ambiente propicio para que se produzca una superinfección con CoVF que están en portadores sanos que conviven con el animal. Se sabe que son re infectados desde el ambiente porque si bien hay similitud genética entre el virus sistémico y el aislado del intestino, la extensión de las variaciones es demasiado alta para ser virus emparentados. (Chang y col., 2010).

3.4.2.1 Inmunidad

No se comprende el mecanismo que protege a los gatos del desarrollo de PIF. En general, se asume que tal protección se debe a una respuesta inmune mediada por células (RIMC) exitosa y que la respuesta humoral resulta dañina. El virus puede ser eliminado si el gato monta una respuesta mediada por células fuerte. Si el animal no monta esta respuesta, se desarrolla una profunda vasculitis inmunomediada debido a la fijación del complemento, provocando la forma efusiva. El mejoramiento dependiente de anticuerpos (MDA) provoca la deposición de inmunocomplejos y la formación de vasculitis. La fijación de complemento provoca la liberación de aminas vasoactivas, que aumentan la permeabilidad capilar y permiten la exudación de proteínas plasmáticas. Una respuesta celular parcial también puede ocurrir, y causa disminución de la velocidad de replicación viral y los clásicos granulomas que se forman en la presentación seca de la enfermedad. Sin embargo, es posible que exista cierta protección por anticuerpos, ya que se sabe que el anticuerpo derivado de la madre protege a los gatitos. Se sospecha que la inmunidad humoral asociada con IgA es importante en la prevención de la infección inicial de células epiteliales. Consistente con la idea de que la inmunidad celular es protectora, se detectaron respuestas de células T CD8+ específicas dirigidas contra la proteína S en animales que sobrevivieron. (Andrew, 2000; de Groot-Mijnes y col., 2005; Addie y Jarrett, 2008; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Los gatos con PIF suelen desarrollar una profunda deplección de las células T en sangre y tejidos linfáticos, sumado con una hipergammaglobulinemia. Estos hallazgos indican una severa desregulación del sistema inmune inducida por el virus, en donde la inmunidad humoral contribuiría a la patogénesis de la enfermedad más que proteger, mientras que el detrimento de la respuesta inmune mediada por células permite la replicación viral en forma incontrolable. La medición de la interleuquina 12 y el interferón gamma (mediadores químicos liberados por las células de defensa) en animales con PIF, da resultados disminuidos, lo que es compatible con un detrimento de la inmunidad celular. A pesar de existir una marcada respuesta humoral, los anticuerpos parecen incapaces de reconocer las células infectadas por el CoVF. Estudios han mostrado que los monocitos infectados por CoVF expuestos a anticuerpos específicos anti CoVF internalizaban las proteínas virales que normalmente se expresan en las superficies celulares, y de esta manera dejaban a la célula infectada "invisible" para el sistema inmune. Esta deplección de las células T y la actividad de las mismas son fuerzas que se oponen, donde la eficacia de la respuesta temprana de estas células es la que determinaría el resultado de la infección. (de Groot-Mijnes y col., 2005; Norris, 2007; Dewerchin, y col., 2008; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Los gatos con PIF presentan un descenso en el recuento de linfocitos, con una marcada disminución de las células T, incluyendo CD4+ y CD8+, lo que resulta en una inmunidad mediada por células disminuida. Esta linfopenia se debe a apoptosis inducida aparentemente por la liberación de factor de necrosis tumoral alfa liberado por los macrófagos infectados con el CoVF, particularmente sobre las células T CD8+. Esto se produciría en los linfonódulos mesentéricos y el bazo. A esto cabe sumarle el hecho que las células del fluido ascítico de gatos con PIF producen mayor cantidad de interleuquina 6, una citoquina que ayuda a la diferenciación de

las células B, con el aumento consecuente de la producción de anticuerpos lo que induce a la formación y fijación de inmunocomplejos y por último a una reacción de hipersensibilidad tipo III. (Takano y col., 2007).

Los empujes de la replicación viral coinciden con la aparición de fiebre, pérdida de peso y deplección de células T CD4+ y CD8+. (de Groot-Mijnes y col., 2005).

Cuando se examinan el bazo y linfonódulos mesentéricos de gatos con PIF se observa cromatina condensada en los núcleos de un gran número de linfocitos, un indicador morfológico de apoptosis o muerte celular programada mediante fragmentación nuclear del ADN. En contraste, en los animales no infectados sólo unos pocos linfocitos apoptóticos se pueden ver. Los linfonódulos mesentéricos y el bazo estaban mucho más afectados que los nódulos que no drenan el abdomen (mandibulares). También se observó que muchos macrófagos habían fagocitado a estas células apoptóticas. Esta fragmentación nuclear también se observó en áreas de células B y T de los linfonódulos y el bazo, incluidos los centros germinales, pulpa roja y el córtex, pero también en el omento, piogranulomas y el timo. El fluido ascítico que se desarrolla durante la enfermedad produce apoptosis in vitro solamente en las células T activadas. Como la PIF no infecta las células T, y las proteínas virales no inhiben la proliferación de las mismas, se cree que durante la patogénesis de la enfermedad se liberarían mediadores químicos que producen muerte celular. (Haagmans y col., 1996; Paltrinieri y col., 2001).

Si a animales infectados con el virus de la leucemia felina y el de la inmunodeficiencia felina (ambos causan deterioro de la inmunidad mediada por células), se los expone al CoVF la incidencia clínica de la enfermedad aumenta. Por otro lado, en gatitos a los que se les extrae el timo la enfermedad resulta más severa comparados con grupos control. (Haagmans y col., 1996).

Los gatos son susceptibles de reinfección sólo semanas luego de haber superado su primer episodio de coronavirus porque la inmunidad natural es de vida corta. El rol de la respuesta humoral en la protección contra la PIF es controvertido. En infecciones naturales donde el animal se sobrepone a la misma, se han encontrado anticuerpos dirigidos contra la proteína espiga (S) del CoVF, sugiriendo que en infecciones naturales la inmunidad humoral jugaría un rol en la protección del animal. Sin embargo este rol permanece aun desconocido. Otros estudios sugieren que los anticuerpos dirigidos contra la proteína espiga pueden ser perjudiciales, ya que en animales con anticuerpos pre existentes se produjo un desarrollo más temprano de la enfermedad y duración más corta de la misma, llevando esto a una muerte más temprana. En un estudio donde se vacunó gatos con vacuna recombinante realizada con la proteína S y luego se los expuso a un virus mutante virulento que produce PIF, los gatos enfermaron gravemente a los 7 días post exposición. En contraste, el grupo que no fue vacunado pero sí expuesto al virus sobrevivió más de 28 días. Este mejoramiento dependiente de anticuerpos (MDA) se da cuando un anticuerpo anti-CoVF opsoniza el virus formando un complejo, facilitando que los macrófagos ingresen el virus mediante la unión a parte del receptor Fc de la superficie celular (receptor de anticuerpos). Por lo tanto, la infección de los monocitos y macrófagos con el virus sería mejorada en presencia de anticuerpos específicos. Sin embargo, el rol del MDA no está claro, ya que en estudios de campo los gatos son más susceptibles a desarrollar PIF en su primera

exposición al CoVF. (Gonon y col., 1999; European Advisory Board on Cat Disease, 2008; Takano y col., 2008).

En contraposición a la teoría que sugiere que el MDA facilitaría la progresión de la enfermedad, los estudios de campo mostraron que las mascotas seropositivas reinfectadas en forma natural con CoVF no mostraron evidencia de MDA. De hecho, ocurrió lo contrario, porque parecía que muchos de los gatos que se habían vuelto seropositivos después de la infección natural parecían ser inmunes. La tasa de mortalidad de los gatos que estaban en contacto en el momento de la infección inicial con CoVF fue del 14 %, y sólo del 8 %, aproximadamente, en el momento de la reinfección. En la práctica, un gato seronegativo que ingresa a un hogar en el que el CoVF es endémico tiene una posibilidad de 1:6 de desarrollar PIF, mientras que uno seropositivo tiene 1:12. El riesgo de que los gatos desarrollen PIF es mayor en los primeros 6 a 18 meses después de la infección, y disminuye a 4%, aproximadamente, a los 36 meses posinfección. (Addie y Jarrett, 2008).

En un estudio se comparó la respuesta de anticuerpos mediante Western blotting contra tres importantes proteínas estructurales en gatos infectados naturalmente con CoVF y se los dividió en tres grupos, el primero que eliminó la infección viral, el segundo quedaron como portadores crónicos, y el tercero se enfermaron. Los gatos del primer grupo desarrollaron anticuerpos contra la proteína S en niveles 30 veces superiores que en el grupo de portadores crónicos. Esto podría sugerir que esta respuesta inmune contra la proteína S se asocia a la eliminación de la infección viral luego de la infección natural y que no es un factor de riesgo para convertirse en portadores crónicos. Esto podría ser útil para la confección de vacunas (Gonon y col., 1999).

Otro estudio demuestra que ningún gato que se reinfectó con el CoVF desarrolló PIF, en contraste con los ensayos experimentales donde la segunda infección generalmente lleva al desarrollo de la PIF de forma más rápida y fulminante. (Addie, y col., 2003; Takano y col., 2008).

El hecho de que un animal pueda montar una respuesta inmune protectora podría ser determinado en parte por su haplotipo. De hecho, los chitas (*Acinonyx jubatus*) son extremadamente sensibles a la PIF, una peculiaridad que se sugiere sería por su uniformidad genética y por su falta de polimorfismo del complejo mayor de histocompatibilidad I. (de Groot-Mijnes y col., 2005).

En lo referente a la inmunidad pasiva, al igual que en otras coronavirusosis, los anticuerpos maternos generalmente brindan protección hasta las 5-6 semanas de vida. Los niveles de estos anticuerpos descienden y se vuelven indetectables a las 6-8 semanas. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

El incremento del ARN viral en sangre, que se ve frecuentemente en animales en las últimas etapas de la enfermedad, indica que la progresión de la enfermedad hacia la fatalidad es consecuencia directa de la pérdida del control inmune, lo que resulta en una replicación viral fuera de control. (de Groot-Mijnes y col., 2005).

3.4.2.2 Presentaciones clínicas

La PIF es una enfermedad inmune compleja que involucra el virus o el antígeno viral, los anticuerpos dirigidos contra el antígeno viral y el complemento. No es el virus en sí mismo el que causa los mayores daños, sino que es la propia respuesta inmune del gato que la que desencadena las fatales consecuencias. Aproximadamente a los 14 días de ocurrida la mutación, los macrófagos infectados han transportado al virus por todo el organismo. Hay dos posibles explicaciones para los eventos que ocurren luego de la diseminación viral desde los intestinos. El primer mecanismo propuesto es que los macrófagos infectados por el CoVF abandonan la sangre y permiten al virus ingresar a los tejidos. El virus atrae anticuerpos, se fija el complemento, y más macrófagos y neutrófilos son atraídos hacia la lesión, como consecuencia se desarrollan los típicos granulomas. La otra explicación es que la PIF ocurre como resultado de la circulación de inmunocomplejos que salen desde la circulación hacia las paredes de los vasos sanguíneos, fijando complemento y llevando así al desarrollo de los cambios granulomatosos. Se supone que estos complejos antígeno-anticuerpo son reconocidos por los macrófagos pero no son presentados a las células asesinas, como debería suceder, y por lo tanto no son destruidos. Es más probable que los inmunocomplejos se depositen en sitios de alta presión sanguínea y turbulencia, lo que ocurre en la bifurcación de los vasos sanguíneos. Las lesiones de PIF son más frecuentes en el peritoneo, riñón y úvea, todos ellos son sitios de alta presión sanguínea y turbulencia.

Los macrófagos que están muriendo liberan no sólo virus, sino también sustancias quimiotácticas, incluido complemento y mediadores inflamatorios. La fijación de complemento lleva a la liberación de aminas vasoactivas, las cuales causan retracción de las células endoteliales y por lo tanto aumento de la permeabilidad vascular, esto permite la exudación de proteínas plasmáticas lo que produce el característico exudado rico en proteínas. Los mediadores inflamatorios activan enzimas proteolíticas que causan daño tisular. La vasculitis inmuno mediada puede llevar a la activación de la cascada de la coagulación y por lo tanto a una coagulación intravascular diseminada. La destrucción de células y tejidos en las lesiones de PIF son debidas fundamentalmente a la reacción tisular por una reacción de hipersensibilidad tipo III (los neutrófilos liberan enzimas que destruyen los tejidos) y también por una reacción de hipersensibilidad tipo IV (citotoxicidad mediada por células). Hay quienes sospechan que no sería una enfermedad producida por complejos inmunológicos debido a que las articulaciones y la piel rara vez están afectadas. (Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008).

Hay dos formas clínicas comunes, la efusiva caracterizada por poliserositis y vasculitis y la no efusiva caracterizada por lesiones granulomatosas en diversos órganos. Estas dos presentaciones probablemente reflejan extremos clínicos de lo que en realidad sería una continuidad, con animales presentando lesiones compatibles con ambas formas. Los macrófagos infectados y los complejos Ag-Ac son depositados en el endotelio capilar estableciéndose una inflamación perivascular mediada por el complemento y produciendo una efusión peritoneal y pleural típica de variada intensidad de acuerdo con la respuesta inmunológica del huésped, estableciéndose de esta manera la clasificación reportada de PIF seca o no efusiva y húmeda o efusiva. Todas las formas de la enfermedad son letales, y el progreso de la enfermedad sería consecuencia de una severa inmunosupresión por deplección

de células T. El hecho de que un gato desarrolle la forma seca o la húmeda depende de la fortaleza de la respuesta inmune mediada por células T, que sería la única respuesta eficiente contra la PIF. (Vale y col., 2005; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Las lesiones de PIF pueden aparecer en varios tejidos. En la enfermedad efusiva, suelen consistir en depósitos de fibrina y pequeños piogranulomas sobre el omento y las superficies serosas de casi todos los órganos abdominales y de las superficies pleurales. En la enfermedad no efusiva, las lesiones granulomatosas suelen ser mucho mayores y rodeadas de más fibrosis, suelen hallarse en el abdomen (los granulomas cercanos a la superficie suelen aparecer en el hígado, riñones y ganglios linfáticos mesentéricos) y el tórax, aunque también en otros tejidos, sobre todo en el sistema nervioso central (meninges y epéndimo) y ojos (sobre todo en los tejidos de la úvea). Una característica de la PIF es la formación de de manguitos peri vasculares alrededor de pequeñas vénulas en los órganos diana, en los que tienden a agregarse los macrófagos y otras células inflamatorias. (Sparkes, 2007).

En caso de afectación del SNC, es habitual encontrar lesiones multifocales o difusas que afectan típicamente al plexo coroideo, meninges y epéndimo (meningoencefalomielitis piogranulomatosa). La inflamación y la acumulación local de exudados puede ocasionar una obstrucción al flujo de líquido cefalorraquídeo y la aparición de una hidrocefalia secundaria. Como en otras formas de PIF las lesiones suelen ser perivasculares (a menudo centradas alrededor de vénulas) e incluso en los casos en los que no hay signos clínicos de enfermedad neurológica, pueden observarse en el examen microscópico. (Sparkes, 2007).

Cualquiera sea la forma de presentación clínica, ocurre finalmente una vasculitis inmunomediada fatal, que se clasifica como de tipo Arthus. La vasculitis es uno de los hallazgos más característicos en gatos con PIF, por lo que se cree que un nombre correcto sería vasculitis coronaviral felina. Está causada por una infiltración inicial de monocitos con la subsecuente deposición de inmunocomplejos y la fijación de complemento, resultando en una reacción inflamatoria piogranulomatosa. (Andrew, 2000; Boettcher y col., 2007; Foley, 2007; Addie y Jarrett, 2008).

3.5 SIGNOS CLÍNICOS Y FORMAS DE PRESENTACIÓN

Los gatitos afectados por el CoVF generalmente desarrollan diarrea, puede haber una anamnesis de crecimiento lento y en ocasiones presentan signos clínicos del tracto respiratorio superior. Sólo se reportó un caso en que la enteritis inducida por el CoVF fue fatal. La PIF es la segunda causa infecciosa de muerte más común en gatitos después del destete, pero no provoca muertes antes de esta etapa ("gatitos apagados"). (Hartmann, 2005; Sparkes, 2007; Addie y Jarrett, 2008).

Algunos portadores crónicos del CoVF tienen tendencia a desarrollar diarrea crónica. (Addie y Jarrett, 2001).

Los signos tempranos pueden ser tan leves que pueden pasar desapercibidos por el propietario, que sólo puede detectar la enfermedad cuando existan signos más manifiestos. En otros casos éstos pueden ser más graves, y provocan la consulta con el veterinario, aunque la naturaleza inespecífica de los mismos hace que el diagnóstico precoz sea extremadamente difícil. (Sparkes, 2007).

En general, los gatos con PIF tienen antecedentes de estrés algunos meses antes del diagnóstico. En la forma efusiva la consulta al veterinario ocurre dentro de las 4 a 6 semanas de la llegada de la mascota a un nuevo hogar, cirugía electiva o situación estresante similar; los gatos con PIF no efusiva, en cambio, desarrollan la enfermedad después de un intervalo mayor. (Addie y Jarrett, 2008).

Los signos clínicos que nos deberían hacer sospechar la presencia de PIF son ascitis, efusión pleural, pérdida de peso, leve hipertermia crónica de origen desconocido y refractaria a antibióticos, ictericia, signos intraoculares y signos neurológicos, si bien en ocasiones el animal puede estar alerta y con su condición corporal mantenida. Esta variada sintomatología es debido a que cualquier vaso sanguíneo de cualquier órgano puede estar dañado, y los signos serán de ese órgano. Si bien generalmente se clasifica a la enfermedad como efusiva y seca, la línea de corte no está clara y un caso efusivo puede pasar a seco y viceversa, la clasificación sólo tiene valor para contribuir al diagnóstico de la enfermedad. La forma efusiva es la más aguda y suele ocurrir de 4 a 6 semanas posteriores a un evento estresante en la vida del animal, mientras que la forma seca se puede incubar de meses a años. En la forma efusiva el animal con ascitis puede parecer que ha ganado peso a simple vista, pero si se palpan las costillas se notan más marcadas. Algunos animales pueden estar de buen ánimo y con apetito, pero otros se encuentran letárgicos y con anorexia. La temperatura no suele superar los 39.5°C. Los gatos que presentan efusión pleural suelen estar disneicos. En la presentación seca pocos vasos sanguíneos están afectados, el animal pierde peso gradualmente, se vuelve letárgico y aparece la anorexia, aquí se recomienda buscar pequeños acúmulos de líquido de efusión para tener muestras para el diagnóstico. A la mayoría de los gatos con PIF seca se les palpa los linfonódulos mesentéricos agrandados y manifiestan signos intraoculares. Los signos clínicos dependerán de los órganos involucrados (si es el hígado habrá ictericia, en caso de estar afectadas las meninges o de haber hidrocefalia hay manifestaciones neurológicas como ser ataxia, nistagmo, pérdida de reflejos, convulsiones, en el ojo se puede observar uveítis, precipitados corneales, hemorragia de la cámara anterior o posterior del ojo,

distensión de los vasos retinales). (Addie, 2005a; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Durante los 8 días iniciales post infección los signos clínicos son similares y sincrónicos. Entre los días 2 y 4 post infección (p.i.) se desarrolla fiebre transitoria menor a 39.6 ° C y que dura de 1 a 8 días, esto siempre se acompaña de pérdida de peso progresiva y linfopenia aguda. Al día 8 p.i. se reduce la pérdida de peso y la cuenta linfocitaria cae al 50% de los valores iniciales. En los días 7-8 la progresión de la enfermedad parece detenerse, la fiebre cede, el peso corporal o se estabiliza o aumenta, y los linfocitos comienzan a aumentar. Esta recuperación, sin embargo, es temporaria, y todos los animales recaen. A partir del día 10, un segundo episodio de fiebre se desencadena. Desde este momento en adelante se desarrollan 5 patrones de progresión de la enfermedad distinguibles entre ellos por el peso corporal y el tiempo de sobrevida. El primero progresa rápidamente y casi no recupera peso entre los días 8 y 14 p.i., luego desarrolla una fiebre secundaria crónica con un agotamiento severo del animal y sucumbe a la PIF dentro de 24 días. Los segundos y terceros (los que progresan en forma intermedia y retardada) se parecen al grupo uno, pero recuperan su peso entre los días 8 y 14, sólo que su tiempo de sobrevida se incrementa a 29 y a 35 días respectivamente. Los gatos del grupo cuatro, tienen las tasas de sobrevida más prolongadas que los anteriores grupos con medias en los 52 días y también recuperan su peso entre los días 8 y 14 p.i., estos animales presentan episodios de fiebre y pérdida de peso en varias oportunidades antes de morir. Los sobrevivientes a largo plazo (grupo 5) aparentemente fueron exitosos en el control del virus, incluso un animal lo controló luego del primer empuje de la enfermedad, el resto tuvieron una o dos recaídas antes de obtener completo control sobre la enfermedad. Se desconoce si estos animales logran eliminar completamente el virus o permanecen persistentemente infectados en un nivel muy bajo. En casos similares se ha logrado inducir PIF hasta un año luego de la inoculación inicial realizando una superinfección con el virus de la leucemia felina. (de Groot-Mijnes y col., 2005).

Se han reportado casos de crisis hemolíticas en pacientes con PIF, que suele ser refractaria al tratamiento. Se cree que se puede deber a una anemia hemolítica inmunomediada secundaria a la enfermedad. La anemia tiende a ser progresiva a medida que avanza la enfermedad, y en algunos casos puede estar exacerbada por una infección concomitante con *Haemobartonella felis*. (Norris y col., 2005; Sparkes, 2007).

Se aisló CoVF de un gato de 4 días de vida que murió de neumonía y hepatitis. La madre no presentaba ningún síntoma de enfermedad. Este hallazgo indica que la transmisión transplacentaria puede ocurrir, pero se considera a la PIF una causa poco común de trastornos reproductivos y se cree que este virus no provoca infertilidad. (Holst, 2002; Addie y Jarrett, 2008).

Se reportó un caso de priapismo en un gato macho castrado asociado con PIF. (Rota y col., 2008).

3.5.1 FORMA EFUSIVA

Una efusión es el aumento de la acumulación de fluidos dentro de cavidades corporales recubiertas por células mesoteliales. Las cavidades son abdominal o peritoneal, torácica o pleural, y pericárdica. Se reconoce la presencia de una efusión cuando el animal manifiesta signos clínicos de disnea, sonidos cardíacos apagados, ascitis o dolor abdominal. En la forma efusiva las lesiones se localizan en las superficies serosas de las cavidades corporales y la vasculitis resultante produce la extravasación de fluido rico en proteínas hacia la cavidad. El dueño del animal puede confundir la ascitis con preñez. (Sparkes, 2003; Hartmann, 2005; Raskin, 2006).

Hay que tener presente que de todos los gatos que se pueden presentar a consulta con efusiones, menos del 50 % padecen PIF, aproximadamente el 30 % de los gatos con efusión torácica y el 30 % con efusión tanto pleural como abdominal padecen PIF, de los gatos con efusión abdominal el 60 % padecen esta enfermedad. El 14 % de los gatos con efusión pericárdica presentan PIF. (Hartmann, 2005).

En los casos de ascitis puede haber succión positiva, en casos menos severos el fluido se puede palpar entre las asas intestinales. Algunas veces se palpan masas abdominales, lo que refleja adhesión del omento o de los órganos abdominales o linfonódulos mesentéricos agrandados. (Hartmann, 2005).

La serositis puede involucrar la túnica vaginal que envuelve el testículo, lo que produce agrandamiento escrotal. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Muchas enfermedades tienen signos clínicos similares a la PIF como ser linfoma, cardiomiopatía, peritonitis séptica, piotórax y quilotórax. (Andrew, 2000).

Se requieren aproximadamente 10 ml/kg de efusión pleural para que se detecte por radiografías, y más de 30 ml/kg para que el examen físico esté alterado. La disnea puede no ser severa hasta que no se acumulen más de 50-60 ml/kg de efusión. Los signos clínicos relacionados con la efusión pleural incluyen taquipnea, disnea principalmente inspiratoria, respiración superficial, sonidos pulmonares broncovesiculares disminuidos en las zonas afectadas y aumentados en el resto del tórax, e hiporesonancia a la percusión de las zonas afectadas (detección de línea de fluidos). La tos es rara asociada a la efusión pleural, pero si la enfermedad se extiende hacia las vías aéreas y pulmones se vuelve más frecuente. Los gatos que se presentan disneicos y con auscultación pulmonar alterada pueden ser perjudicados mediante las maniobras de sostén que se requieren para realizar placas, en estos casos, una toracocentesis puede salvarles la vida, así como también brindar información crucial para el correcto diagnóstico. Las muestras serán remitidas para análisis bioquímico y citológico, y también se deberán reservar muestras para cultivos en caso que resulte necesario. (Cohn, 2006).

3.5.2 FORMA NO EFUSIVA

La forma no efusiva en sus primeras etapas presenta un gran desafío diagnóstico ya que los signos son inespecíficos (hipertermia, anorexia, letargia). (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

En la presentación seca pocos vasos sanguíneos están afectados, el animal pierde peso gradualmente, se vuelve letárgico y aparece la anorexia, aquí se recomienda buscar pequeños acúmulos de líquido de efusión para tener muestras para el diagnóstico. A la mayoría de los gatos con PIF seca se les palpan los linfonódulos mesentéricos agrandados y manifiestan signos intraoculares. Los signos clínicos dependerán de los órganos involucrados (si es el hígado habrá ictericia, en caso de estar afectadas las meninges o de haber hidrocefalia hay manifestaciones neurológicas como ser ataxia, nistagmo, pérdida de reflejos, convulsiones, en el ojo se puede observar uveítis, precipitados corneales, hemorragia de la cámara anterior o posterior del ojo, distensión de los vasos retinales). (Addie, 2005a; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Siempre suele haber efusión en mayor o menor grado en combinación con las lesiones granulomatosas de la presentación seca. Además ambas presentaciones se pueden transformar una en otra. La PIF por lo tanto puede ser más o menos exudativa o productiva en un cierto animal en un momento dado. La palpación del abdomen suele revelar engrosamiento intestinal. En algunos casos se presenta una neumonía piogranulomatosa difusa que ocasiona disnea. Una manifestación más infrecuente de PIF no efusiva es la aparición de un granuloma intestinal focal que puede provocar la aparición de signos de obstrucción intestinal parcial, por lo que algunos animales se presentan constipados. Estos granulomas circunscriptos deben diferenciarse de otras enfermedades intestinales, como las intususcepciones y la neoplasia.

Recientemente se han reportado signos cutáneos que se manifiestan como lesiones nodulares múltiples causadas por una flebitis piogranulomatosa de la dermis y como fragilidad cutánea. (Hartmann, 2005; Sparkes, 2007; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

3.5.2.1 Signos neurológicos

Cerca del 13 % de los gatos con PIF tiene signos neurológicos. Los más comunes son ataxia, seguido por nistagmo y convulsiones. Cuando la PIF provoca meningitis, los signos reflejan daño al tejido nervioso subyacente: incoordinación, temblores de intención, hiperestesia, cambios de comportamiento y defectos de los pares craneales como ser falta de visión o pérdida del reflejo de amenaza y fiebre de origen inexplicable. Si las lesiones o piogranulomas se localizan en los nervios periféricos o la columna vertebral se puede observar claudicación, ataxia progresiva, tetraparesia, hemiparesia, o paraparesia. La PIF es la enfermedad que más comúnmente afecta la médula espinal en los gatos. (Hartmann, 2005).

Es muy común que los gatos que sufren manifestaciones neurológicas presenten hidrocefalo, y en caso de poder realizar una tomografía este hallazgo es muy sugestivo de PIF, ya que otras enfermedades como criptococosis, toxoplasmosis y linfoma no suelen presentar hidrocefalia. También es posible que se observe aumento de contraste periventricular y meníngeo. (Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008).

La peritonitis infecciosa felina es un desorden inflamatorio que entra dentro del diagnóstico diferencial de varios síndromes neurológicos en el gato, como ser síndrome cervical, síndrome pontinomedular, síndrome cerebelar, síndrome vestibular, síndrome de cerebro medio, síndrome hipotalámico, síndrome cerebral, síndrome multifocal. Las manifestaciones clínicas varían según la región afectada, pero pueden ser: debilidad o parálisis en los miembros, reflejos y tono muscular normal o incrementado en los miembros, deficiencias en las reacciones posturales, espasmos en los músculos cervicales con dolor y rigidez, incontinencia urinaria, dificultad respiratoria, síndrome de Horner, deficiencias en múltiples nervios craneales, depresión mental, marcha espástica, ataxia, temblores de intención, nistagmo, deficiencia de respuesta de amenaza, anisocoria, opistótonos, pérdida del equilibrio, inclinación de cabeza, estrabismo, presión de la cabeza contra objetos, estado mental alterado, cambios de conducta, regulación anormal de la temperatura, cambios de apetito, alteraciones endócrinas, convulsiones, alteración de la visión, etc. El diagnóstico diferencial se realiza con otros desórdenes neurológicos como ser degenerativos (encefalomielopatía en gatos jóvenes, degeneración esponjiforme de la materia gris en Birmanos), del desarrollo (hidrocefalia, hidranencefalia), metabólicos endógenos, inflamatorios, neoplasia, neurotóxicos, neurovasculares (encefalopatía isquémica felina), nutricionales (deficiencia de tiamina), de almacenamiento y traumatismos. En la práctica las causas más comunes de síndromes multifocales son traumatismo craneal y peritonitis infecciosa felina. (Braund, 2003).

3.5.2.2 Signos oculares

Si bien la manifestación más frecuente ocular de PIF es la uveítis, el nistagmo fue uno de los signos más comunes en un estudio de casos de PIF. Los signos oculares pueden ser el motivo de consulta en algunos gatos. Menos del 5 % de los gatos con PIF efusiva manifestaron signos oculares o neurológicos, comparado con el 36 % en la presentación no efusiva. No es raro que el animal no presente ninguna otra manifestación sistémica de enfermedad además de las oculares. (Andrew, 2000).

Todos los gatos sospechosos de padecer PIF deberían ser examinados en busca de las siguientes manifestaciones oftalmológicas: turbidez del humor acuoso, dolor ocular, edema corneal, precipitados queratínicos, fibrina, hipopión, hifema, miosis, hipotonía ocular, hiperemia o neovascularización del iris, sinequias posteriores, y cambios en la cámara posterior del ojo incluyendo coriorretinitis, acumulaciones perivasculares, neuritis del nervio óptico y desprendimiento de retina. La uveítis anterior (inflamación del iris y del cuerpo ciliar) suele ser más evidente para el

clínico, pese a que puede estar también afectada la úvea posterior (coroides). La turbidez del humor acuoso es la característica de la uveítis anterior y se debe al aumento de los niveles de proteínas en la cámara anterior del ojo. Con una fuerte luz focal se pone de manifiesto. En caso de que no existan signos de uveítis anterior en un animal sospechoso de padecer PIF, se deberá realizar un fondo de ojo. La uveítis se puede manifestar como dolor ocular, cuya manifestación en el gato puede ser una ligera protrusión del tercer párpado, blefaroespasma o epífora. El edema corneal puede ser focal o difuso y también es una manifestación de uveítis. (Andrew, 2000). Los precipitados queratínicos son grupos de células inflamatorias en la cámara anterior del ojo que se depositan ventralmente en la córnea posterior o en el endotelio, suelen ser de color amarillo. Puede ser necesario retraer el tercer párpado para visualizar los precipitados o inclinar la cabeza del animal hacia atrás para conseguir que rote los ojos hacia arriba y así poder examinar el área de interés. La exudación de fibrina de los vasos de la úvea hacia la cámara anterior del ojo sucede porque se rompe la barrera hemato ocular. El hipopión (exudación de células blancas hacia la cámara anterior) o el hifema (exudación de células rojas hacia la cámara anterior del ojo) indican un profundo daño de la barrera y uveítis. La miosis es la constricción de la pupila, que ocurre debido a la liberación de prostaglandinas por la uveítis, con la subsecuente estimulación del esfínter muscular del iris. En casos crónicos de uveítis anterior el motivo de consulta puede ser un cambio sutil en el color de los ojos, generalmente parte o todo el iris se vuelve marrón, y los ojos azules ocasionalmente pueden aparentar ser verdes. La hipotonía ocular (disminución de la presión intraocular) se debe a la disminución de la producción de humor acuoso. La hiperemia del iris se refiere a un aumento de la rojez del tejido, usualmente producida por neovascularización. Las sinequias posteriores son adhesiones del iris al cristalino y son causadas por exudados en la cámara anterior del ojo que vuelven al iris más "pegajoso". La coriorretinitis es la inflamación o infección de la coroides y la retina y es producida por la vasculitis inducida por la PIF. Esta inflamación se puede manifestar como un exudado desde los vasos sanguíneos de la coroides o en casos severos puede resultar en desprendimiento de retina. (Andrew, 2000; Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008).

La forma más común de uveítis vista en la infección por PIF es una uveítis anterior granulomatosa bilateral, generalmente acompañada por coriorretinitis. Como los tejidos de la úvea son extremadamente ricos en vasos sanguíneos fácilmente exudan células y proteínas al ser dañados. La barrera hemato ocular esta formada por una fuerte unión entre las células del endotelio de los capilares del iris y entre las células no pigmentadas del epitelio ciliar. Estas uniones, así como la barrera hemato retinal, normalmente son impermeables a muchas proteínas circulantes, por lo tanto, si se ven comprometidas, proteínas y otras células se filtran a la cámara anterior del ojo y exacerban aun más la inflamación. Los granulomas de la PIF afectan tanto a los vasos de la barrera entre la sangre y el humor acuoso como la sangre y los vasos de la retina. Las acumulaciones perivasculares o manguitos perivasculares, que en otros órganos se consideran sugestivas de PIF, aquí se pueden visualizar directamente mediante un fondo de ojo. A veces se puede observar un exudado celular bordeando las vénulas de la retina. En la neuritis óptica, el nervio óptico aparece inflamado y de márgenes difusos. (Andrew, 2000; Hartmann, 2005).

La inflamación asociada a la PIF ocular puede gradualmente progresar a una panofalmitis, que es una inflamación de todas las estructuras del ojo. Otras complicaciones o secuelas que pueden ocurrir con la PIF ocular son: glaucoma debido a sinequias anteriores, cierre del ángulo iridocorneal, sinequias posteriores y deformación del iris, formación de membranas fibrovasculares anteriores al iris, luxación anterior o posterior del cristalino, formación de cataratas, ceguera, degeneración ocular (el ojo se presenta fibrosado y encogido). (Andrew, 2000).

El 70 % de los gatos con uveítis no tienen una causa detectable, pero se cree que han sido expuestos a agentes infecciosos. (Andrew, 2000).

3.6 DIAGNÓSTICO

La PIF es una enfermedad progresiva, por lo que las manifestaciones clínicas varían con el paso del tiempo. El diagnóstico en las primeras fases de desarrollo de la enfermedad, cuando los signos son imprecisos, puede ser todo un reto, pero en casi todos los casos, con el paso del tiempo, aparecen signos de PIF más clásicos. Esto significa que se necesitan exploraciones con detenimiento y periódicas para detectar la aparición de estos signos. Las habilidades clínicas son más importantes para diagnosticar PIF que para diagnosticar cualquier otra enfermedad. Recordar que la PIF puede ocurrir en gatos de todas las edades pero los gatos menores de 3 años son el 50% de los casos, por lo que están sobre representados. (Norris, 2007; Sparkes, 2007; Addie y Jarrett, 2008).

Las dificultades para diagnosticar la enfermedad han sido un tema conflictivo dentro de la medicina felina por muchos años. El uso de los métodos tradicionales para el diagnóstico de enfermedades infecciosas ha llevado a una prolongada confusión de los veterinarios y a la realización de eutanasias sin justificación. Esto se debe a la falta de total comprensión de la dinámica de la infección por el CoVF en los gatos y de la patogénesis de la peritonitis infecciosa felina. Debido a que la enfermedad no tiene tratamiento y es mortal, un diagnóstico rápido y confiable es deseable por razones de pronóstico. Esto permitirá disminuir el sufrimiento de los animales afectados y al mismo tiempo evitar la eutanasia de gatos que no padecen esta patología. El diagnóstico de la PIF, ya sea correcto o no, suele culminar con la eutanasia debido a la morbilidad y a la falta de tratamientos exitosos. La tasa de muerte ha sido aumentada por confiar en la poca evidencia circunstancial. (Hartmann, 2005; Norris, 2007).

Lamentablemente las variantes virulentas del CoVF son antigénica y genéticamente indistinguibles de otros coronavirus felinos, lo que dificulta el diseño de tests diagnósticos para identificarlos. Por lo tanto los tests diagnósticos para PIF deben basarse en el comportamiento biológico del virus. Una característica clave del mutante del CoVF es su capacidad de replicarse prolíficamente en macrófagos y monocitos y es en ésta premisa que se basarán los únicos tests diagnósticos confiables para la PIF. Un diagnóstico definitivo puede no ser posible, debido a que la biopsia se vuelve muy invasiva y riesgosa en un animal enfermo. En gatos sin efusión hay que considerar diversos parámetros (presencia de signos clínicos, cambios de laboratorio, títulos de anticuerpos, anamnesis del animal) para decidir si se continúa con otros procedimientos más específicos. (Norris, 2007; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

El único diagnóstico definitivo de la enfermedad es la histopatología. Todas las demás pruebas que se realizan en el animal pueden apoyar la presunción de la enfermedad, pero por si solas nunca dan un diagnóstico definitivo. Por lo tanto, las pruebas de laboratorio y de imagenología suman a la hora de perfilar el diagnóstico, y al ser menos invasivas que la histopatología, se suele comenzar por ellas, y de acuerdo a los resultados obtenidos se irá avanzando hacia pruebas más específicas. Así, aunque no puede afirmarse o excluirse un diagnóstico de PIF a partir de los análisis laboratoriales de rutina, estos resultan útiles para apoyar un diagnóstico presuntivo o sugerir que la PIF es poco probable. Los resultados de estas pruebas

pueden, no obstante, ser engañosos puesto que algunos casos confirmados de PIF no muestran anomalías en las pruebas hematológicas y bioquímicas de rutina, mientras que otras enfermedades pueden producir todas las anomalías que se asocian clásicamente a PIF. (Sparkes, 2007).

El diagnóstico correcto es esencial, de todos los animales a los que clínicamente se les había diagnosticado PIF, sólo el 18 % eran candidatos certeros a padecer la enfermedad luego de realizar pruebas específicas. (Addie, 2005a).

3.6.1 Hemograma

La hematología suele estar alterada en gatos con PIF, pero los cambios no son patognomónicos. Los gatos suelen presentar leucocitosis, neutrofilia con desvío a la izquierda, eosinopenia, monocitosis, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia con disminución del coeficiente albúminas: globulinas y aumento de las gamma globulinas. En las formas agudas la linfopenia es frecuente, y también es menor la gammaglobulinemia. La relación entre la linfopenia y la severidad de los signos clínicos ha sido subrayada. (Paltrinieri y col., 2001; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

El recuento de glóbulos blancos puede estar aumentado o disminuido. La linfopenia se observa frecuentemente, sin embargo la linfopenia junto con la neutrofilia es común en gatos debido a un leucograma de estrés y puede suceder en muchas otras patologías. Sin embargo, un recuento normal de linfocitos significa que es menos probable que el animal tenga PIF. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Una anemia no regenerativa de leve a moderada también es común de observar, pero ésta es inespecífica y ocurre en casi todas las enfermedades crónicas del gato. Debido a la disminución de la absorción de vitamina B12, la hematología puede mostrar aumento de cuerpos de Heinz, lo que puede predisponer a hemólisis. (Hartmann, 2005; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Se puede hallar trombocitopenia debido a la coagulación intravascular diseminada. (Hartmann, 2005).

3.6.2 Bioquímica sérica

El cambio laboratorial más consistente en gatos con PIF es un aumento en la concentración de proteínas plasmáticas totales, causado por un aumento en las globulinas, mayormente las gamma globulinas. Esto se encuentra en alrededor del 50 % de los gatos con efusión y el 70% de los gatos sin efusión. La concentración de proteínas séricas puede alcanzar valores superiores a los 120 g/L. (Hartmann, 2007; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Si el índice albúminas: globulinas, tanto en plasma como en la efusión es menor a 0.4 es muy probable que sea PIF, ya que el valor predictivo positivo de esta prueba es alto, si es mayor a 0.8 es muy improbable (alto valor predictivo negativo) y en valores intermedios puede la PIF puede ser una posibilidad. Estudios demuestran que este coeficiente posee un mayor valor diagnóstico que la concentración de proteínas séricas o de gammaglobulinas por separadas, ya que una disminución en la producción de albúminas provocaría descensos de la albúmina sérica. El descenso de la albúmina se puede deber a pérdidas de proteínas causada por glomerulopatía secundaria al depósito de inmunocomplejos o por extravasación de fluidos ricos en proteínas debido a la vasculitis. (Addie, 2005a; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

El proteinograma electroforético en suero puede mostrar tanto hipergammaglobulinemia policlonal como monoclonal, así como aumentos de las proteínas de fase aguda. Luego de la infección experimental se observa un aumento temprano de la alfa 2 globulina, mientras que las gammaglobulinas y los títulos de anticuerpos se incrementan un poco antes de la aparición de la sintomatología clínica. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

La glicoproteína ácida alfa 1 es una proteína de fase aguda que se eleva en gatos con PIF generalmente a niveles superiores a 3 mg/mL, dato que puede apoyar el diagnóstico, recordando que también aumenta en otras patologías inflamatorias, por lo que los cambios no son específicos. Por otra parte, la AGP puede estar elevada en gatos asintomáticos infectados con CoVF de hogares de varios gatos donde la infección es endémica. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Otros parámetros bioquímicos (enzimas hepáticas, bilirrubina, urea, creatinina) pueden estar elevados dependiendo de la localización del daño, pero generalmente no son útiles para establecer un diagnóstico etiológico. Son comunes la hiperbilirrubinemia (aproximadamente un 25 % de los casos presentan hiperbilirrubinemia) y la ictericia, y frecuentemente son un reflejo de necrosis hepática. A veces la bilirrubina esta incrementada sin evidencias de hemólisis, daño hepático o colestasis, esta rara observación es vista solamente en animales sépticos. En estos gatos el metabolismo y la excreción de la bilirrubina en el sistema biliar esta comprometida debido a altos niveles de factor de necrosis tumoral alfa que inhibe el transporte transmembrana. Por lo tanto, valores altos de bilirrubina en la ausencia de hemólisis y de aumento de enzimas hepáticas debería aumentar la sospecha de PIF. (Sparkes, 2003; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

La lactato deshidrogenasa normalmente se encuentra elevada (+ 300 ui/l) porque se libera de las células inflamadas. Si hay pancreatitis concurrente la alfa amilasa también se encontrará elevada. (Hartmann, 2005).

La falta de anomalías en las pruebas diagnósticas específicas de ciertos órganos corporales no excluye que ese órgano pueda estar afectado. (Norris y col., 2005).

3.6.3 Anticuerpos anti coronavirusales

Los títulos de anticuerpos pueden contribuir al diagnóstico si se interpretan con cuidado. Un gran porcentaje de gatos sanos tienen anticuerpos y la mayoría de ellos nunca enfermarán de PIF. Se cree que más gatos murieron por falsas interpretaciones de anticuerpos anti CoVF que de PIF. No hay anticuerpos específicos contra la PIF, lo que se miden son los anticuerpos contra CoVF. Es importante conocer que la presencia de anticuerpos no indica PIF y la ausencia no la excluye. Cerca del 10 % de los gatos con manifestaciones clínicas de PIF tiene resultados negativos. En gatos con PIF fulminante los títulos de anticuerpos decrecen terminalmente. A veces animales con efusiones tienen títulos bajos o incluso cero. Esto es debido a que grandes cantidades del virus en el cuerpo del animal se unen a anticuerpos, dejándolos inaccesibles para unirse al antígeno del test, o porque los anticuerpos se pierden en la efusión cuando las proteínas atraviesan los vasos debido a la vasculitis. (Hartmann, 2005; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Las cinco indicaciones para medir los anticuerpos anti CoVF son: para diagnosticar la presencia de enteritis producida por CoVF o para acercarnos al diagnóstico de PIF; en caso de que un gato haya tenido contacto con un gato excretor de CoVF; en un criadero para tratar de obtener un criadero libre de CoVF; para evaluar si en un criadero o residencia hay presencia del virus y por último para testear a un gato antes de introducirlo en un criadero o residencia libre de CoVF. (Hartmann, 2005).

La prueba estándar para medir los anticuerpos anti CoVF es la inmunofluorescencia indirecta, si bien también se utiliza el ELISA indirecto, siempre recordando que ambas brindan evidencia de exposición al CoVF por parte del animal. (Addie, 2005a; Pratelli, 2008).

Los niveles altos característicos de gammaglobulinas y el aumento del título de anticuerpos sugieren la conclusión de que la hipergammaglobulinemia sería causada en parte por una respuesta inmune específica anti CoVF. También reacciones autoinmunes que ocurren durante la patogénesis de la PIF colaborarían con la hipergammaglobulinemia. La elevada concentración de gammaglobulinas no está correlacionada con los títulos de anticuerpos contra CoVF, lo que indicaría que las proteínas como las fracciones del complemento, que tienen la misma movilidad, pueden ser responsables de parte de esta elevación y/o que en algunos casos hay producción de anticuerpos monoclonales inespecíficos. (Hartmann, 2005; Sparkes, 2007).

No se recomienda medir los anticuerpos en efusiones ni en LCR ya que su interpretación resulta más compleja aun que en suero. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

3.6.4 Pruebas realizadas en la efusión

Si hay efusión, el paso diagnóstico más importante es tomar una muestra del fluido, ya que las pruebas que se realizan sobre el mismo, tienen mayor valor diagnóstico que las pruebas que se realizan en sangre. Hay que recordar que sólo el 50 % de los gatos con efusiones sufren de PIF. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Si bien se considera típica de PIF a la efusión que es de color amarillo claro y de consistencia pegajosa, la presencia de este tipo de fluidos por sí sola no es diagnóstica de PIF. La efusión en el caso de PIF puede ser clara, amarillenta, ser viscosa y, debido al alto contenido proteico, hacer espuma cuando se la agita. Es posible que la efusión se coagule cuando se la coloca en la heladera. Si la muestra es sanguinolenta, llena de pus, quilosa o huele mal, la PIF es poco probable, en pocas ocasiones, sin embargo el líquido puede verse rosado y quiloso. La efusión usualmente se clasifica como trasudado modificado o exudado ya que suele combinar características de las dos. (Hartmann, 2007; Addie y Jarrett, 2008; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

La peritonitis infecciosa felina es única entre muchos exudados en el hecho de que el fluido que se acumula es de baja celularidad. La concentración total de proteínas es usualmente elevada, lo que es un reflejo de la elevación sérica de las mismas. Incluso si se colecta en un tubo con EDTA suele coagular o mostrar bandas de fibrina y tiene una alta viscosidad, similar a la del líquido sinovial. (De Nicola, 2008).

El contenido proteico suele ser muy alto (mayor a 3,5g/dL) pero la media suele ser típicamente 6,0 g/dL, lo que coincide con un exudado, mientras que el recuento celular es bajo (menor a 5000 células nucleadas /ml) lo cual nos acerca a un trasudado modificado o trasudado puro. La citología puede ser muy variable pero suelen predominar macrófagos y neutrófilos en casos agudos, mientras que la cronicidad lleva hacia una mayor proporción de macrófagos y células tipo mesotelial. Se observa con el microscopio en el fondo del preparado una gran cantidad de gránulos proteínicos rosas rodeando las células nucleadas. Además de los neutrófilos no degenerados, que predominan, se pueden observar linfocitos pequeños y macrófagos. Algunas veces puede haber microorganismos en el líquido de la efusión, lo que refleja el estado de inmunodepresión del animal. (Sparkes, 2003; Norris y col., 2005; Foley, 2007; De Nicola, 2008; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

En el consultorio se puede realizar la prueba de Rivalta, que no requiere equipamiento especial y es sencilla de interpretar. Es muy útil para diferenciar efusiones provocadas por PIF y por otras causas. La alta concentración de fibrinógeno y de mediadores de la inflamación dan una reacción positiva. Para realizarlo hay que poner en un tubo de ensayo transparente 8 ml aproximadamente de agua destilada, a la cual se le agrega 1 gota de ácido acético al 98% y se mezclan bien. En la superficie del tubo se coloca una gota del fluido de la efusión, y si la gota desaparece y la solución permanece clara, el test de Rivalta es negativo. Si la gota mantiene su forma, permanece pegada a la superficie o comienza a

descender lentamente hacia la parte inferior del tubo el test es positivo. El valor predictivo positivo es de 86% y el negativo de 96%. Animales con peritonitis bacteriana o linfoma pueden dar positivo al test de Rivalta, pero esas efusiones, sin embargo, son fáciles de diferenciar mediante observación macroscópica, citología y cultivo bacteriano. (Hartmann, 2005; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

3.6.5 Análisis del líquido cefalorraquídeo

La función primordial de los estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR) es asistir al proceso diagnóstico mediante la exclusión de la probabilidad de que existan ciertas enfermedades. En los gatos, 3 células o más por ml se consideran anormales. Normalmente predominan monocitos (macrófagos no reactivos) con un menor número de pequeños linfocitos maduros. Es raro ver neutrófilos en el análisis de LCR, pero no deberían exceder el 1-2% si la muestra no está contaminada con sangre. Los análisis del LCR de gatos con PIF neurológica pueden revelar aumento de proteínas (50-350mg/dL mientras que los valores normales son menores a 25 mg/dL) y pleocitosis (100-1000 células nucleadas/ml), conteniendo principalmente neutrófilos no degenerados, linfocitos y macrófagos activados. Estos cambios son inespecíficos. Muchos gatos con signos neurológicos de PIF tiene LCR normal. (Vernau, 2005; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

En el líquido cefalorraquídeo la medición de IgG anti coronavirus no posee utilidad clínica, ya que sus valores se correlacionan con los de la IgG anti coronavirus en suero sanguíneo, por lo que se supone que ésta deriva de la sangre. A su vez, no todos los gatos con manifestaciones del SNC de PIF presentan títulos medibles de anticuerpos. (Boettcher y col., 2007).

3.6.6 Inmuntinción del antígeno coronaviral en macrófagos

Los métodos para detectar al virus per se incluyen la búsqueda de la presencia del antígeno coronaviral en los macrófagos usando la inmunofluorescencia (en macrófagos de la efusión) o inmunohistoquímica (en los macrófagos tisulares). La tinción de inmunofluorescencia del antígeno coronaviral en los macrófagos de la efusión tiene un valor predictivo positivo de 100%, no hay falsos positivos. Lamentablemente, el valor predictivo negativo es de 57%. Casos que daban negativos pese a el animal tener PIF se pueden explicar porque a veces el número de macrófagos de la efusión en el frotis es insuficiente. Otra explicación es el potencial enmascaramiento del antígeno por la unión competitiva de los anticuerpos anticoronavirus felino que desplazan a los anticuerpos fluorescentes. La inmunofluorescencia no puede diferenciar entre el virus inofensivo no mutado y el mutado que produce PIF, pero obviamente sólo el virus capaz de producir PIF se replica en los macrófagos en cantidades suficientes como para resultar en una tinción positiva. Por lo tanto, además de la histopatología (si hay lesiones presentes),

la detección del antígeno del CoVF intracelular por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica es la única forma de diagnosticar definitivamente la PIF. Esta herramienta debería ser usada cada vez que sea posible. (Hartmann, 2005; Hartmann, 2007; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

La inmunohistoquímica se puede usar para descubrir antígeno en los tejidos. Al igual que la tinción de macrófagos de efusión tiene un valor predictivo positivo del 100%. Es una técnica más específica que usa anticuerpos anti CoVF para identificar al CoVF dentro de los macrófagos en tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina. Esta técnica sólo detecta macrófagos si están en grandes cantidades. Lamentablemente para obtener las muestras para este estudio se necesitan métodos invasivos (laparotomía o laparoscopia). (Hartmann, 2005; Norris, 2007; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Si se compara la sensibilidad de la inmunohistoquímica de una muestra tomada por una biopsia percutánea y tomada por aspiración con aguja fina del hígado y riñones, la sensibilidad es mayor en el hígado que en los riñones, pero igualmente la sensibilidad de la aspiración con aguja fina sería cercana a la de la biopsia. Todavía no se ha investigado el valor que puede tener la aspiración por aguja fina ecoguiada para el diagnóstico de PIF. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Por lo tanto, hay dos estrategias diagnósticas definitivas para la PIF. Si hay efusión, la tinción con inmunofluorescencia de los macrófagos puede diagnosticar la enfermedad. Si no hay efusión, se pueden tomar muestras de los órganos afectados. La histología es confirmativa, o se puede realizar inmunohistoquímica para teñir el antígeno coronaviral en los macrófagos tisulares. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

3.6.7 Anatomopatología e Histopatología

Cuando se realiza una necropsia de un animal que murió de PIF, el líquido de la efusión generalmente es claro y pálido hasta amarillo oscuro, aunque puede ser floculento y contener bandas de fibrina. Las superficies serosas pueden estar cubiertas por exudado fibrinoso, dándole una apariencia granular. La fibrina frecuentemente es prominente sobre el peritoneo visceral y puede haber adherencias frágiles. Hay focos blancos de necrosis o infiltraciones celulares granulomatosas elevadas sobre la serosa y se extienden hacia el interior de los órganos o a la pared del intestino desde la serosa. Estos varían en tamaño desde unos pocos milímetros hasta un centímetro de diámetro. Los riñones pueden estar agrandados y nodulares, presentando nódulos granulomatosos blancos, simples o múltiples, pequeños a grandes, que hacen protrusión desde la corteza. También pueden estar presentes una pancreatitis y hepatitis granulomatosa leve a severa. En los órganos puede haber focos blancos de inflamación. La fibrina en general es menos prominente en el tórax, pero debajo de la pleura se pueden ver focos blancos y los pulmones pueden estar oscuros, firmes y gomosos. El hidropericardio y la epicarditis fibrinosa se producen con menos frecuencia pero son similares en tipo a las otras reacciones serosas. Los nódulos linfáticos abdominales y torácicos están agrandados y se muestran lobulados. En la forma efusiva de la enfermedad,

las lesiones viscerales a veces son mínimas y en la forma no efusiva la peritonitis puede ser leve o no ser aparente al examen macroscópico y, en estos gatos, las lesiones pueden estar en los órganos abdominales o torácicos, en los ojos o el sistema nervioso. Las lesiones en los ojos comienzan como una uveítis difusa que progresa a la panoftalmítis, con fibrina que generalmente se ve en la cámara anterior. Las lesiones en el sistema nervioso central pueden involucrar las leptomeninges, la médula espinal, o el cerebro, pero generalmente son visibles macroscópicamente sólo en las leptomeninges como engrosamientos o bandas blancas. El líquido sinovial puede aparecer inflamado debido al depósito de inmunocomplejos. (Julian, 1990; Foley, 2007).

La lesión esencial de la PIF es el piogranuloma. En PIF efusiva, placas pequeñas de 1 a 2 mm y blancas pueden cubrir todas las superficies de los contenidos abdominales, torácicos o ambos. Pocas enfermedades presentan lesiones similares, a pesar de que, en ocasiones, pueden aparecer tumores miliares o micosis sistémicas. En PIF no efusiva, las lesiones patológicas macroscópicas pueden variar mucho más, sin embargo, el riñón se ve frecuentemente afectado y debe examinárselo cuidadosamente en busca de piogranulomas en la corteza. En PIF colónica, es posible que el colon se presente engrosado y se vea como en el linfosarcoma alimentario. En algunos animales son mínimas las anomalías y sólo puede diagnosticarse la enfermedad mediante examen histológico. En las meninges, con frecuencia, los cambios macroscópicos son mínimos o consisten en hiperemia de las superficies, sin embargo, las lesiones histológicas están caracterizadas por infiltración meníngea difusa con inflamación piogranulomatosa. Para diagnosticarse PIF definitivamente debe demostrarse vasculitis. La lesión consiste en una arteriola o vénula limitada por un área central de necrosis rodeada de una infiltración perivascular de células mononucleares, macrófagos y linfocitos en proliferación, células plasmáticas y neutrófilos. Para demostrar la presencia del virus en las lesiones, la inmunohistoquímica es el estándar de oro absoluto. La detección de las lesiones características histopatológicas es considerada una de las únicas pruebas concluyentes de PIF, junto con el hallazgo de antígeno viral dentro de los macrófagos en las lesiones mediante inmunohistoquímica. En una enfermedad donde el tratamiento de elección es la eutanasia, la certeza en el diagnóstico es esencial. (Norris y col., 2005; Addie y Jarrett, 2008).

La histopatología continúa siendo esencial para el diagnóstico de PIF. La presencia de lesiones fibrinosas y granulomatosas en las superficies serosas con efusiones ricas en proteínas en las cavidades corporales, la vasculitis o perivasculitis piogranulomatosa y/o variables lesiones piogranulomatosas distribuidas por diversos órganos del cuerpo se consideran diagnósticas de PIF. Aunque la naturaleza histológica de las lesiones no es patognomónica de PIF suele bastar como evidencia junto a los signos clínicos y la información clínico patológica e historial para elaborar el diagnóstico definitivo. Para una confirmación absoluta se puede detectar la presencia del CoVF en las lesiones mediante técnicas inmunohistoquímicas que permiten demostrar la presencia de antígeno de CoVF en las lesiones histológicas típicas. (Norris, 2007, Sparkes, 2007).

La histopatología ocular revela un infiltrado leucocitario consistente en neutrófilos, células plasmáticas, linfocitos, y macrófagos en el cuerpo ciliar y la esclerótica adyacente. También se observan estas células en la esclerótica, la retina, y el tejido retrobulbar. Un estudio histopatológico sobre ojos enucleados de gatos sospechosos o confirmados de tener PIF reveló que la PIF es la segunda causa más común de uveítis en gatos, precedida por la uveítis idiopática. (Andrew, 2000).

La lesión histopatológica de la enfermedad es una perivasculitis y vasculitis generalizada y se produce una reacción piogranulomatosa focal en las membranas serosas, las meninges y el tejido conectivo de los órganos parenquimatosos. Esto conduce al exudado serofibrinoso y celular sobre las superficies visceral y parietal de las cavidades corporales y a la reacción fibrinonecrótica y piogranulomatosa alrededor de los vasos afectados. Los focos necróticos pequeños causales en el parénquima del órgano pueden ser parte del mismo proceso y ser debidos a la tromboflebitis, o pueden desarrollarse como resultado de un mecanismo separado, tal como una coagulación intravascular diseminada, o por un efecto directo del virus. (Julian, 1990).

Las lesiones en los diversos órganos son causadas por el daño vascular que se produce en la cápsula y el estroma de tejido conectivo. Se pueden encontrar por todo el cuerpo. La infiltración subcapsular se produce particularmente en el hígado, pulmón y páncreas y la reacción piogranulomatosa se puede desarrollar en la profundidad del parénquima, principalmente el del riñón, donde nódulos blanco grisáceos se pueden observar esparcidos por la superficie de la cortical. Estos nódulos son firmes, se extienden profundamente hacia las zonas corticales y miden de 0.5 a 2 cm de diámetro. Ocasionalmente se observan lesiones similares en la zona medular. En casos avanzados, los nódulos confluyen y remplazan amplios segmentos del parénquima renal. Nódulos similares pero más pequeños se encuentran en otros órganos como ser hígado, páncreas, bazo y linfonodos mesentéricos. En el bazo y los ganglios linfáticos hay proliferación histiocítica y fibroblástica y puede haber deplección o hiperplasia de los folículos linfoides. Además de las lesiones pulmonares focales, puede haber una neumonía intersticial difusa, a veces más severa cerca de la pleura visceral. En forma similar se puede desarrollar una nefritis intersticial plasmocítica y linfocítica generalizada o focal severa. Las infiltraciones celulares en las meninges cerebrales o medulares y en los espacios perivascuales, tienden a ser más mononucleares y difusas, sólo con lesiones piogranulomatosas focales ocasionales. Las lesiones degenerativas y necróticas en el parénquima del sistema nervioso central parecen estar relacionadas a la vasculitis prominente. (Montalal y Strandber, 1972; Julian, 1990).

En gatos con meningoencefalomielitis piogranulomatosa las leptomeninges están infiltradas con células inflamatorias como linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos polimorfonucleares. Los cambios vasculares incluyen adherencia de los monocitos a las paredes de los pequeños vasos sanguíneos, acumulación intravascular de monocitos, roturas locales en las paredes de los vasos y formación de granulomas locales o perivascuales. Las lesiones piogranulomatosas ocasionalmente mostraban centros necróticos. El infiltrado era más prominente en ventral del tallo cerebral caudal. Los infiltrados suelen invadir el parénquima neural subyacente a las meninges, especialmente a lo largo de los espacios perivascuales, resultando esto en la formación de manguitos perivascuales en varios sitios. Se han

observado infiltrados a nivel del hipotálamo y el plexo coroideo (especialmente en el cuarto ventrículo). Diversos grados de agrandamiento lateral ventricular se pueden observar, incluso llegando a la hidrocefalia. (Poncelet y col., 2008).

3.6.8 RT-PCR

El PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es especialmente útil para el diagnóstico de enfermedades virales debido a la imposibilidad de visualizar virus utilizando microscopía convencional y de que son difíciles de aislar en cultivos celulares. No se recomienda su uso en sangre para el diagnóstico de PIF. Esto es porque no se puede diferenciar entre el virus no mutado con el mutado que provoca PIF. Muchos gatos sanos dan positivo a este estudio, y también hay reportes de gatos con PIF que han dado negativo. Sin embargo, el RT-PCR permite una mayor sospecha de PIF si da positivo y si el animal presenta un cuadro clínico compatible con la enfermedad. De todas formas, no se lo debe considerar un test confirmatorio. (Lappin, 2007; European Advisory Board on Cat Disease, 2008; Lloret, 2008).

La cuantificación de ARN de CoVF de muestras fecales de gatos domésticos usando RT-PCR es problemática debido a la presencia de inhibidores enzimáticos en las heces. Gatos clasificados como eliminadores de poca cantidad viral podrían estar de hecho eliminando mayor número de carga viral. Los animales que son seronegativos a los anticuerpos anticorona y negativos a RT-PCR en materia fecal por más de 5 meses se consideran nunca expuestos al virus. (Lappin, 2007; Dye y col., 2008).

Para determinar que un animal es portador mediante RT-PCR en heces se necesitan 9 pruebas consecutivas positivas realizadas con un mes de diferencia entre ellas. Para determinar que un animal ha eliminado la infección por CoVF se requieren 5 pruebas consecutivas negativas de RT-PCR fecal, o que el animal ya no presente anticuerpos anti CoVF. (Addie, 2005b).

En un estudio realizado a 424 gatos sanos donde se les tomó muestras de sangre para realizar RT-PCR de ARN mensajero en monocitos y macrófagos, el 5% dieron positivo a la prueba. El método se basa en la suposición que durante la patogénesis de la PIF, el virus mutante se replica activamente en monocitos y macrófagos. Se postuló que la detección de ARN mensajero del CoVF en las muestras de sangre se correlacionaría con el desarrollo de la enfermedad. En las células infectadas por el CoVF se sintetiza ARN mensajero del virus, por lo que sólo se detectarían virus que se están replicando. El método continúa en estudio y su validez es incierta, ya que cierto porcentaje de gatos sanos dieron positivo a esta prueba. (Simons y col., 2005; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

3.6.9 Diagnóstico diferencial



Como la sintomatología clínica es tan diversa, la PIF debía estar en el diagnóstico diferencial de muchas enfermedades y a su vez muchas enfermedades tienen signos clínicos similares a la PIF como ser linfoma, cardiomiopatía, peritonitis séptica, pitorax y quilotorax. Los resultados de laboratorio, especialmente el análisis del fluido, serán los que descarten estas patologías. Las neoplasias, especialmente hepáticas, junto con las cardiomiopatías y enfermedad hepática son las afecciones que más comúnmente se confunden con PIF efusiva. La citología y análisis de la efusión, además de los hallazgos radiográficos y ecográficos pueden ayudar a diferenciarlas. (Andrew, 2000; Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008).

Las siguientes enfermedades producen efusiones similares a la de la PIF e incluyen enfermedad inflamatoria hepática (colangiohepatitis), linfoma, falla cardíaca y pleuritis o peritonitis bacteriana. El carcinoma renal y la colangitis linfocítica pueden producir efusiones indistinguibles de la de PIF. La citología de la efusión diferencia del linfoma, ya que hay presencia de células malignas, y de la serositis bacteriana ya que aquí se observan microorganismos. (Hartmann, 2005; Norris y col., 2005; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

La imagenología es clave para identificar la causa de una efusión torácica. Puede haber asociada a una efusión quilosa una lesión que ocupe espacio en el mediastino anterior con linfadenomegalia (hiperplasia linfocítica, inflamación o neoplasia) o la presencia de focos de procesos neoplásicos (linfoma maligno, timoma) o la presencia de hallazgos compatibles con cardiomiopatía. Las infecciones del espacio pleural incluyen pitorax de origen bacteriano y la PIF. (Cohn, 2005; De Nicola, 2008).

Las causas virales más comunes en gatos de enfermedad del tracto gastrointestinal son el virus de la panleucopenia felina, el virus de la leucemia felina, el virus de la inmunodeficiencia felina y los coronavirus, cualquiera de estos agentes tiene la capacidad de inducir vómitos potencialmente, además de enteritis. (Lappin, 2008).

Es muy común que los gatos que sufren manifestaciones neurológicas presenten hidrocefalo, y en caso de poder realizar una tomografía este hallazgo es muy sugestivo de PIF, ya que otras enfermedades como criptococosis, toxoplasmosis y linfoma no suelen presentar hidrocefalia. El diagnóstico diferencial de la PIF neurológica se realiza con otros desórdenes neurológicos como ser degenerativos (encefalomielopatía en gatos jóvenes, degeneración espongiiforme de la materia gris en Birmanos), del desarrollo (hidrocefalia, hidranencefalia), metabólicos endógenos, inflamatorios, neoplasia, neurotóxicos, neurovasculares (encefalopatía isquémica felina), nutricionales (deficiencia de tiamina), de almacenamiento y traumatismos.

En la práctica las causas más comunes de síndromes multifocales son traumatismo craneal y peritonitis infecciosa felina. (Braund, 2003; Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008).

El 70 % de los gatos con uveítis no tienen una causa detectable, pero se cree que han sido expuestos a agentes infecciosos. Los Precipitados queráticos son comúnmente vistos en PIF y en ViLeF. En ocasiones, se observan piogranulomas en la retina, o se ve opaco el cuerpo vítreo. También es posible que ocurran hemorragia o desprendimiento de la retina, pero es más común que éstos sean signos de hipertensión. Los manguitos perivasculares a nivel de la vasculatura retinal, que aparecen como líneas grises difusas en cualquier lado de los vasos sanguíneos también se observan en otras infecciones sistémicas como toxoplasmosis, micosis sistémicas, VIF y ViLeF. (Andrew, 2000; Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008).

Como la sobreinfección de CoVF en gatos con virus de la leucemia felina o virus de la inmunodeficiencia felina se ha reportado en varias oportunidades, en adición hay que realizar tests para descartar estas dos patologías. (Soma e Ishii, 2004).

Muchos animales son sospechosos de tener tumores en vísceras abdominales debido a la palpación abdominal anormal. (Hartmann, 2005).

Otras patologías que producen altas concentraciones plasmáticas de proteínas pueden ser estomatitis crónica severa, enfermedad respiratoria superior crónica, dirofilariasis o mieloma múltiple. En el caso de la hipergammaglobulinemia policlonal detectada por electroforesis, las patologías que pueden confundirse son: linfosarcoma, mieloma múltiple u otra neoplasia de células plasmáticas e infección crónica. (Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008).

3.7 TRATAMIENTO

El tratamiento de la diarrea leve causada por la enteritis provocada por el virus sin mutar, en caso de ser necesario, es de sostén, con fluidoterapia y dieta. Podría ser conveniente el agregado de lactulosa o yogurth natural ya que regulan la flora intestinal. Muchas veces suele ser difícil diferenciar si la diarrea es por PIF o por el virus no mutado, y esto es un desafío, ya que el tratamiento para la diarrea provocada por PIF es con corticoides, los cuales están contraindicados si la infección es por el virus no mutado. (Hartmann, 2005).

El tratamiento de los animales sanos pero portadores de anticuerpos no previene el posible desarrollo de la enfermedad. (Hartmann, 2005).

Una vez que se establece que el animal tiene PIF, ésta es fatal. Hay reportes ocasionales de animales que sobrevivieron varios meses luego del diagnóstico, pero no se sabe si esta sobrevida fue debido al tratamiento. Incluso hay reportes de gatos que se curaron de la enfermedad, pero en ninguno de estos casos se obtuvo un diagnóstico definitivo. Por lo tanto el tratamiento (o la eutanasia) de la PIF sólo se deberán considerar luego de haber realizado todos los esfuerzos para obtener un diagnóstico definitivo. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

El pronóstico para los gatos con PIF es infausto. La sobrevida media luego del diagnóstico es de 9 días. Factores que influyen en la sobrevida tan corta son baja cuenta linfocitaria, aumento de la bilirrubina sérica y presencia de grandes cantidades de efusión. Los gatos que no muestren mejoría dentro de los 3 días de comenzado el tratamiento es altamente improbable que se beneficien del tratamiento y la eutanasia debe considerarse. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

3.7.1 Corticoesteroides

Como la PIF es causada por una respuesta inmune inapropiada al CoVF el tratamiento de sostén apunta a suprimir esa respuesta inflamatoria inapropiada del sistema inmune, usualmente mediante el uso de corticoesteroides. Sin embargo, no hay estudios controlados que indiquen si los corticoides tienen efectos beneficiosos o no. Casos ocasionales tratados con corticoides han tenido mejorías de hasta 7 meses, pero estos son reportes anecdóticos. La prednisolona es el inmunosupresor principal utilizado en el tratamiento de PIF. Es segura, tiene tendencia a lograr que el gato se sienta mejor y estimula su apetito. Suprime la respuesta humoral y mediada por células. Un gato con PIF no efusiva tratado solamente con prednisolona sobrevivió 10 meses. Este fármaco posee la ventaja de que también es el tratamiento para la colangitis linfocítica, que puede confundirse con la PIF, y cuando el diagnóstico es dudoso puede administrarse prednisolona. Un gato con colangitis linfocítica tiene buenas posibilidades de recuperarse, mientras que si tiene PIF morirá. Actualmente es el tratamiento de sostén de elección. En caso de efusiones la dexametasona intratorácica o intraperitoneal puede ser de ayuda. (Addie y Jarrett, 2008; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

La dosis de prednisolona inicial sería de 4 mg/kg/día por 10-14 días, luego 2 mg /kg/día por 14 días más, y luego se deberá ir reduciendo gradualmente de a 0.5 mg/kg en caso de remisión. Se puede administrar conjuntamente L-lisina para prevenir el recrudecimiento de herpes virus latentes. Algunos animales se benefician con la extracción del fluido y la posterior inyección de dexametasona en la cavidad abdominal o torácica a dosis de 1 mg/kg, diariamente hasta que cese la efusión. Algunos veterinarios utilizan inmuno moduladores como propionilbacterium acnes y acemannan, pero no hay estudios controlados. No se recomienda el uso de estimulantes no específicos del sistema inmune. (Addie, 2005a; Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008).

El resto de las drogas que se nombrarán han sido usadas y los resultados son discutidos, quienes dicen que funcionan no tienen estudios serios en los cuales ampararse, en cada uno de los estudios donde se estudió la efectividad de las drogas para el tratamiento de la PIF, se llegó a la conclusión que ninguna es efectiva. Aquí se expondrán la lista de drogas que se ha usado y por otro lado los complementos, que no se recetan para curar la patología sino como adyuvantes para el tratamiento.

3.7.2 Antivirales

Los interferones son parte de la respuesta inmune innata, se inducen rápidamente luego de una infección viral uniéndose a receptores celulares, formando una especie de estado antiviral. Los interferones pueden funcionar en otras especies, pero son más específicos si se usan en la misma. Existe un interferón omega felino (virbagem de Virbac) producido con tecnología ADN recombinante en células del gusano de seda. En estudios no controlados se sugiere que tendría efecto beneficioso contra la PIF. Se trataron animales con dosis de 1 MU/kg SC hasta remisión más corticoides (2 mg /kg iniciales), y se vio que algunos animales remitieron completamente y otros parcialmente. El Interferón omega felino, in vitro inhibe la replicación viral y no genera anticuerpos. En un principio se administra por vía subcutánea a 1×10^6 MU/kg día por medio y después 1 vez por semana, a 50000 U por vía oral por gato durante un período variable si se observa remisión. Según otros estudios su uso es inefectivo ya que no existe diferencia estadística significativa en el tiempo de sobrevivencia de los gatos tratados con Interferón felino omega versus los placebo, la sobrevivencia media fue desde 3 hasta 200 días con una media de 9 días, la única variable que cambió con el uso del interferón fue la cuenta linfocitaria que fue significativamente menor en el grupo tratado con el interferón. (Hartmann, 2005; Radford, 2006; Ritz y col., 2007; Addie y Jarrett, 2008; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

El interferón alfa humano puede llevar a la progresión de la enfermedad debido a su acción inmunomoduladora, además de que al no ser especie específico puede llevar al desarrollo de anticuerpos. En casos de PIF no efusiva se deberían administrar 30 UI/día oral durante 7 días, semana por medio. En la forma efusiva puede utilizarse la misma dosis oral o pueden administrarse dosis más altas de 10000 a 1000000 UI/día mediante inyección intravenosa. Después de 6 a 7 semanas, si el gato todavía vive, el fármaco ya no funciona con esta dosis porque el animal desarrolla

anticuerpos. El interferón alfa humano oral a bajas dosis funciona como inmunoestimulante por lo que debe ser evitado en los gatos con PIF, y está contraindicado su uso. (Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008; Advisory Board on Cat Disease, 2008).

El Rivabirin in vitro tiene actividad contra el CoVF, pero in vivo no fue efectivo para el tratamiento de gatos con PIF y además es tóxico para los gatos (hemólisis, hepatotóxico y daño de la medula ósea), por lo que no se recomienda su uso. (Hartmann, 2005).

El Vidaribin in vitro funciona pero es tóxico para los gatos, por lo que no se recomienda. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

3.7.3 Otras drogas usadas

Pentoxifilina: si bien ha sido usado por los veterinarios, no hay reportes de casos publicados, por lo que todavía requiere más estudios. La dosis es de 100 mg/gato cada 12 horas por vía oral. Su uso apunta a disminuir la vasculitis, y usualmente se la combina con prednisolona. (Norris, 2007; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Ciclosporina A: si bien su uso apunta a suprimir la respuesta inmune y disminuir la dosis de corticoides, no se recomienda ya que se dirige más contra la inmunidad celular que la humoral. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Ciclofosfamida: su uso apunta a suprimir la respuesta inmune y disminuir la dosis de corticoides, no hay estudios publicados. Es la que en general se usa en combinación con los glucocorticoides para disminuir las dosis de los mismos. Su dosis de 2-3mg/kg 4 veces por semana oral. (Norris, 2007; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Azatioprina: es tóxica en los gatos por lo que no se recomienda su uso. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Clorambucilo: apunta a suprimir la respuesta inmune y bajar la dosis de corticoides, No hay estudios publicados, pero podría considerarse su uso en combinación con los glucocorticoides. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Talidomida: la razón de su uso es para reducir la inflamación y la respuesta inmune humoral a CoVF, y al mismo tiempo mantener intacta la respuesta inmune mediada por células (antiviral). Para que resulte eficaz, es necesario utilizar talidomida en una etapa muy temprana de la enfermedad, antes que se dañen demasiados vasos sanguíneos. No está aprobada para uso en gatos, se debe administrar durante la noche a dosis de 50 a 100 mg, y no debe administrarse a gatas preñadas ya que es teratogénica, también es teratogénica para los humanos. (Addie y Jarrett, 2008).

Anabólicos: Nardrolona 2-5 mg/kg por semana, como anticatabólico y estimulante del apetito, se usan en especial si existe evidencia de falla renal. (Gómez, 2004; Addie y Jarrett, 2008).

Los inhibidores de la tromboxano sintetasa (clorhidrato de ozagrel) se utilizaron en gatos con efusiones abdominales. Se emplearon en dosis de 5 a 10 mg/kg 2 veces al día. Su uso apunta a tratar la respuesta inflamatoria, solo se usó en 2 casos con efectos benéficos, pero todavía se necesitan estudios controlados para su recomendación. (Addie y Jarrett, 2008; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Ácido Salicílico a dosis de 10 mg/kg cada 48-72 hs. Su uso apunta a tratar la respuesta inflamatoria así como la vasculitis a dosis de inhibidor de la agregación plaquetaria. No hay estudios publicados. Podría tener efectos beneficiosos, pero aumentan las posibilidades de efectos secundarios al combinarla con dosis altas de corticoides. (Addie y Jarrett, 2008; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

La vitamina A es un antioxidante, se administra en una dosis de 200 UI/día por boca o mezclado con la comida. Los gatos no pueden metabolizar la forma de beta caroteno, por lo que debe administrarse como aceite de pescado. Demasiada vitamina A puede provocar una deposición excesiva de hueso en las articulaciones, por lo que no debe utilizarse este suplemento durante más de 4 a 6 semanas. (Addie y Jarrett, 2008).

El complejo de vitaminas B es un buen estimulante del apetito y puede obtenerse en farmacias. Las dosis que los fabricantes recomiendan en niños pueden utilizarse en gatos. La vitamina B1 o tiamina se utilizó en dosis de 10 µg/día por vía oral (por la boca o en la comida). (Addie y Jarrett, 2008).

La vitamina C o ácido ascórbico, en una dosis de 125 mg 2 veces al día, puede administrarse por vía oral o en la comida. Se trata de un antioxidante. Administrada por un período largo, puede provocar una predisposición para el desarrollo de cristales de oxalato en la orina. (Addie y Jarrett, 2008).

La vitamina E, un antioxidante, se administra en una dosis de 25 a 75 UI por gato, 2 veces al día, por vía oral (por boca o por la comida). (Addie y Jarrett, 2008).

Ampicilina en dosis de 50 mg cada 8 horas. Si bien no se recomienda su uso como protocolo, hay quienes lo justifican por las altas dosis de inmunosupresores que recibe el animal y debido al severo estado de inmunosupresión. También se puede utilizar amoxicilina o el antibiótico que se requiera según la situación clínica. (Addie y Jarrett, 2008).

En el tratamiento para las manifestaciones oculares el principal objetivo es paliar los signos clínicos. El tratamiento es sintomático, y la elección son los glucocorticoides, ya sean tópicos o sistémicos o ambos. El tratamiento tópico penetra la córnea y llega hasta el iris y el cuerpo ciliar. Acetato de metilprednisolona al 1 % y fosfato sódico de dexametasona al 0.1 % penetran la córnea intacta y llegan a la cámara anterior, mientras que los colirios que contienen hidrocortisona no. No se recomienda la inyección subconjuntival de drogas porque puede generar tejido cicatrizal y en caso

que los signos reviertan no se puede retirar el producto. Además, la mayoría de los gatos permiten la aplicación del colirio sin ofrecer mayor resistencia.

Algunos gatos sólo desarrollan lesiones piogranulomatosas oculares de PIF, estos animales suelen responder bien a la corticoterapia, sin embargo, si la inflamación es severa y el ojo no ve y es doloroso, la enucleación del globo ocular es un tratamiento viable para aumentar el confort del paciente.

Si se sospecha de uveítis por PIF se deberá realizar la tinción con fluoresceína para descartar una ulceración corneal concurrente. En caso de no haberla, tratar con colirio de solución oftálmica 4 veces al día junto con ungüento de atropina al 1 % cuantas veces sea necesario, una o dos veces al día para reducir la midriasis. No se recomienda la solución de atropina ya que bajará por el conducto nasolacrimal y producirá una fuerte reacción negativa debido a su desagradable sabor. El ojo deberá ser reevaluado a las 24 horas de haber iniciado la terapia, incluyendo la tinción con fluoresceína. Una mejora sería una dilatación de la pupila y disminución de la turbidez del humor acuoso, si este fuera el caso se pueden ir reduciendo los corticoides tópicos lentamente hasta que la uveítis este controlada. En caso de no observar mejoría se debe considerar el uso concomitante de prednisolona sistémica. (Andrew, 2000).

Mas allá del tratamiento elegido, es importante controlar el progreso de cada gato. Los controles regulares cada 7 a 14 días de Hto, globulinas, relación albúmina: globulinas y el peso corporal sirven como indicadores del progreso del animal. Si hay mejoría pueden realizarse los exámenes mensualmente. No vale la pena medir el título de anticuerpos de CoVF más de una vez al mes, ya que en períodos más cortos no es posible detectar diferencias significativas. Lo primero que debería disminuir si el tratamiento tiene un efecto positivo es la AGP, porque ésta es una medida de inflamación. Los signos positivos también incluyen disminución de niveles de globulina, aumento del índice A: G, y Hto, aparición de reticulocitos en frotis de sangre, y aumento de peso. Los signos negativos son niveles altos de glicoproteína ácida, nivel de globulinas que permanece altos o aumentan, disminuciones del índice A:G y pérdida de peso. Cuando el Hto disminuye a menos del 20 % y la anemia no es regenerativa, es probable que deba realizarse la eutanasia del gato si su calidad de vida se ve perjudicada. Resulta claro que si el animal sufre alguna incomodidad en el curso del tratamiento debe considerarse la eutanasia. En general, los gatos con PIF efusiva sólo sobreviven algunos días, a lo sumo semanas. Los gatos que presentan PIF seca pueden sobrevivir mayor cantidad de tiempo, que varía de semanas a meses, a pesar de que después que comienzan los signos neurológicos, es frecuente que siga la muerte con bastante rapidez. (Addie y Jarrett, 2008).

El descubrimiento de que el ingreso a las células de los complejos antígeno viral-anticuerpos ocurre por una vía inusual, aumenta las posibilidades de que el bloqueo de esas vías pueda ser usado para el tratamiento de los animales enfermos. Tal vez sea éste el camino al que se dirijan las nuevas investigaciones sobre drogas anticoronavirales. (Dewerchin y col., 2008).

Otras coronaviriosis severas, como el síndrome respiratorio agudo o SARS de los humanos, también tienen fenómenos patogénicos similares a la PIF. En la SARS, que es una enfermedad de progresión multifásica, una aguda linfopenia de células T se ha reportado. Por lo tanto, la PIF experimental se vuelve un modelo relevante,

seguro y bien definido para estudiar la inmunosupresión generada por los coronavirus y debería proveer un sistema conveniente y atractivo para el testeo in vivo de drogas anticoronavirales. (de Groot-Mijnes y col., 2005).

Cuadro I. Farmacoterapia para Peritonitis Infecciosa Felina

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía</i>
Fármacos antiinflamatorios ^a		
Prednisolona	2-4 mg/kg/día, reducido a la mitad cada 10 días hasta estabilización o remisión	Oral
Interferón- ω felino	5 inyecciones de 1×10^6 u, día por medio, después 1 o 2 veces por semana, o 50.000 U diarias hasta remisión total de los signos clínicos	SC Oral
Interferón- ω humano	PIF efusiva: 2×10^6 UI/kg/día PIF no efusiva: 30 UI/día durante 7 días, semana por medio	IM Oral
Inhibidor de tromboxano sintetasa (clorhidrato de ozagrel)	5 mg/kg 2 veces por día	SC
Fármacos de apoyo ^b		
Aspirina	10 mg/kg cada 48-72 horas	Oral
Ampicilina	50 mg 3 veces por día	Oral
Esteroides anabólicos	Dosis de rutina	IM, Oral
Ácido ascórbico	125 mg 2 veces por día	Oral
Vitamina A (no en forma de β -caroteno)	200 UI/kg/día	Oral
Vitamina B ₁ (tiamina)	100 μ g/día	Oral

^a Utilizar prednisolona e interferón, o inhibidor de tromboxano sintetasa de los Fármacos antiinflamatorios, y alguno o todos de los Fármacos de apoyo.

^b Se recomienda utilizar todos estos agentes o una combinación de ellos.(Addie y Jarrett, 2008).

3.8 PREVENCIÓN

Lamentablemente ésta es una enfermedad muy difícil de prevenir, la única manera posible es prevenir la infección con el CoVF, pero esto es realmente muy difícil de realizar. La meta entonces es reducir la presencia del CoVF y el riesgo de su transmisión. Esto se puede realizar con un correcto manejo (se sabe que el factor predominante que determina si los gatitos se infectarán con el CoVF es su manejo), evitando grupos grandes de gatos, manteniendo grupos de no más de 3 animales (que se lleven bien entre ellos) por cuarto, tener una higiene estricta y si es posible permitir el acceso al exterior a los gatos para que entierren sus propias heces al momento de defecar. (Hartmann, 2005; Addie y Jarrett, 2008; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

En los animales que tengan anticuerpos pero estén sanos, se recomienda evitar el estrés innecesario, como puede ser mudanzas, cirugía electiva como castraciones, dejar al animal en un pensionado, etc. (Hartmann, 2005)

Como la infección se mantiene dentro de las casas o criaderos por ciclos continuos de infección y reinfección, siendo la fuente de infección primaria la bandeja sanitaria de los gatos, y la vía de transmisión la feco oral, mantener una higiene adecuada es un buen mecanismo de control. (Addie, 2005b; European Advisory Board on Cat Disease, 2008)

Si en una casa se eutanasió o murió un gato por PIF y no hay más gatos, se recomienda al dueño esperar 2 meses antes de traer otro gato. Si en la casa hay más gatos, estos probablemente serán portadores, y antes de traer otro animal se debería considerar el ambiente, el número y la densidad de los gatos, sus edades, y sería prudente en cualquier caso esperar varios meses por lo menos para introducir un gato nuevo. Los gatos que han estado en contacto con un animal que presenta PIF en su hogar, probablemente ya fueron expuestos al coronavirus, por lo que no hay ningún beneficio en aislarlos o aislar al enfermo, de hecho sería contraproducente porque aumentaría el nivel de estrés de los animales. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Se propone que habría un mejoramiento o realce dependiente de anticuerpos (MDA), que significa que los anticuerpos facilitan la entrada o captación del CoVF por los macrófagos. Debido a esto es que una mayor proporción de gatos con anticuerpos positivos desarrollarían la enfermedad antes. Esto complica la búsqueda de una vacuna segura y efectiva, ya que este fenómeno se da en muchos experimentos luego de la vacunación. (Hartmann, 2005).

Se ha intentado la vacunación contra PIF por varios métodos, incluyendo la administración de dosis subletales de CoVF, virus no virulentos, preparaciones inactivadas, coronavirus de otras especies relacionados antigénicamente y recombinantes de ingeniería genética que expresan genes estructurales. Los resultados de estos experimentos han sido diversos, muchas veces con una protección impredecible y en muchos casos produciéndose MDA después de la provocación. (Sparkes, 2007).

Sin embargo Pfizer lanzó al mercado una vacuna llamada Primucell, que podría replicarse a temperaturas bajas del revestimiento del tracto respiratorio superior, pero no a las temperaturas más altas internas. Se administra por vía intranasal, provoca inmunidad local en la orofaringe (IG A) e induce una respuesta inmune mediada por células duradera. La vacuna funciona en parte mediante la estimulación de la inmunidad local, es menos efectiva si el virus ya cruzó las membranas mucosas. Obviamente, se concluye que Primucell es más eficaz en los gatos que no estuvieron expuestos a CoVF (o que son seronegativos) que en aquellos seropositivos. Es claro que se debe tratar de evitar que los gatitos se infecten con CoVF antes de vacunarlos (mediante destete y aislamiento temprano). Se cree que la vacuna es segura y que no provocaría MDA, ya que en un estudio en el grupo de animales vacunados hubo menos muertes por PIF. La vacunación produce seroconversión. Se recomienda administrar 2 dosis con 3 semanas de intervalo desde la semana 16 de edad. Se recomiendan refuerzos anuales. Se informó que la eficacia de Primucell, sería del 50 al 75 %. Como Primucell provoca seroconversión y títulos bajos de anticuerpos, es aconsejable realizar pruebas antes de la vacunación. (Addie y Jarrett, 2008).

En un estudio en gatos Persas y grupo placebo no hubo diferencia en el desarrollo de PIF entre los grupos vacunados con Primucell y los no vacunados. Por otra parte en un ensayo doble ciego no se observaron diferencias entre el grupo vacunado con Primucell y el placebo en los primeros 150 días post vacunación, sin embargo, luego de 150 días hubo menos casos de PIF en el grupo vacunado comparado con el placebo.

Primucell está autorizada para su uso desde las 16 semanas de edad y no es efectiva en gatitos de menores de 4 meses de edad. Sin embargo, la mayoría de los gatitos (especialmente aquellos que viven en criaderos y casas donde hay varios gatos) ya se han infectado y son seropositivos para ese entonces. Esta es una limitante práctica para su uso. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

No se considera a la vacuna contra la PIF esencial. Si se la puede considerar en gatitos que no hayan estado expuestos al CoVF si van a ingresar a ambientes con infecciones endémicas. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

En caso de realizar la vacunación, se dará una primera dosis a las 16 semanas de vida y una segunda a las 19 semanas. En los casos que se vacunó desde la semana 16 de vida ya que estaba justificado, se recomienda un refuerzo anual, o tal vez más seguido, para mantener la inmunidad. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Las siguientes son medidas de manejo que colaboran para controlar la enfermedad. Debe ofrecerse un mínimo de una bandeja sanitaria por cada dos gatos y colocarlas en áreas de fácil limpieza y desinfección. Deben mantenerse las bandejas lejos de la comida y recipientes de agua para evitar la contaminación cruzada. Las heces deben recogerse de las bandejas de arena un mínimo de una vez por día, y debería cambiarse por completo la arena al menos una vez por semana y desinfectar la bandeja. Es conveniente aspirar alrededor de las bandejas sanitarias con regularidad. Los gatos deberían mantenerse en grupos estables de cuatro o menos individuos para reducir la contaminación cruzada. Sería deseable cepillar regularmente el pelo, especialmente en animales de pelo largo, para reducir la contaminación por heces o arena. Si está disponible es conveniente utilizar arena

sanitaria virulicida. Hay que cortar los pelos de miembros posteriores y cola de animales de pelo largo. Se debe desinfectar con una solución de hipoclorito de sodio en dilución 1:32. (Addie, 2005b; Sparkes, 2007).

Los criaderos presentan un alto riesgo para el desarrollo de PIF. La infección por CoVF suele ser endémica en la mayoría. La clave para prevenir la PIF es tratar de prevenir la infección con el CoVF. Mayormente esto se puede realizar manteniendo a los animales infectados y los no infectados separados con estrictas medidas de higiene. Los establecimientos de cría deberían tener un máximo de 8 a 10 gatos en el programa de cría. Los establecimientos mayores deberían disponer de instalaciones específicas para favorecer el mantenimiento de la higiene y las atenciones apropiadas. Puede recomendarse el aislamiento de las gatas y sus gatitos para controlar la propagación del CoVF a los gatitos. (Addie, 2005b; Sparkes, 2007; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Muchos criadores no saben que tienen una infección endémica ya que los gatitos típicamente desarrollan la enfermedad en el período post destete, y por lo tanto ya no están más en el criadero, las muertes se producen en sus nuevos hogares. (European Advisory Board on Cat Disease 2008).

Se puede efectuar un control separando a los animales según sus resultados del test de inmunofluorescencia indirecta que mide anticuerpos, separando los seropositivos de los seronegativos en grupos pequeños. Los gatos se testean cada 3-6 meses y si su título de anticuerpos se vuelve indetectable son colocados en el grupo de seronegativos, al que se mantendrá aislado del de seropositivos. En el caso de tener a los animales separados de esta manera hay que dividir en zonas limpias y sucias. Nunca hay que tocar las bandejas sanitarias limpias luego de haber manejado las sucias y nunca compartir las palas sanitarias entre los grupos. La idea es manejar primero las zonas menos infectadas e ir avanzando hacia las más contaminadas, ya que sino podemos potenciar de transmisores inadvertidos del virus en manos, calzado o ropa mientras nos movemos por el criadero. (Addie, 2005b).

Ha habido intentos de segregar a los animales de acuerdo al nivel de excreción viral en heces medido por RT-PCR pero el valor de esta medida es controversial. La eliminación viral ocurre por muchos meses e incluso de por vida, por lo que varias muestras serían necesarias en un período de tiempo para segregar correctamente a los animales. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

Destete precoz: dos semanas antes de parir, la hembra será separada y mantenida en una habitación sin contacto con otros animales. Estrictas medidas de higiene deben tomarse. Luego de parir, la hembra y los gatitos serán mantenidos aislados de otros gatos hasta que se produzca el destete a las 5 o 6 semanas. Los gatitos deberán mantenerse a partir de este momento separados de otros gatos hasta que se los transfiera a sus nuevas casas. La efectividad de este método es controversial, y no se cree que justifique los esfuerzos que requiere. (Lutz, 2003).

Si se tiene dentro del plantel reproductor a un gato que sobrevivió una exposición al virus (animal seropositivo), quizás sea mejor cruzarlo que introducir animales nuevos susceptibles que podrían no ser resistentes, ya que es posible que algún elemento genético cumpla un papel en la susceptibilidad a la infección por CoVF. (Addie y Jarrett, 2008).

Es razonable maximizar la resistencia hereditaria frente a la PIF en los centros de cría. Si una gata o un macho tienen dos o más camadas que desarrollan PIF (a cualquier edad), no deben reproducirse nuevamente. Hay que prestar especial

atención a los pedigrees de los machos cuando se presenta PIF en exceso. Dado que en la cría de linajes a menudo se utilizan extensamente los machos valiosos, la eliminación de estos machos puede tener un efecto pequeño pero importante en la mejora de la resistencia global a la enfermedad. (Foley, 2007).

La PIF es un grave problema en los refugios, por lo que estrictas medidas de higiene deben mantenerse siempre para tratar de minimizar la diseminación viral y mantener la carga viral en un mínimo posible. Idealmente, los gatos deben ser mantenidos por separado. En caso que se esté pensando en diseñar un criadero la prioridad debería ser el control de las enfermedades infecciosas y la disminución del estrés. Un animal que esté eliminando virus por su materia fecal, al ingresar al refugio, y debido al estrés, aumentará la carga viral que elimine al medio ambiente. (Addie, 2005b; European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

La higiene de rutina en clínicas veterinarias evita la diseminación del CoVF entre pacientes. En caso de tener a un animal internado con PIF, se deberán tomar estrictas medidas de higiene. (European Advisory Board on Cat Disease, 2008).

En caso de gatos donantes de sangre el Colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria no recomienda realizar serología ni RT-PCR a gatos donantes, ya que animales sanos pueden dar positivo a estas pruebas. (Wardrop y col., 2002).

En conclusión, el control de la PIF debe dirigirse a minimizar el impacto en la población y a diagnosticar con exactitud y dar apoyo a los gatos individualmente afectados. La vacunación no previene la PIF ni la infección por CoVF, y el análisis y la eliminación son poco eficaces. Los veterinarios necesitan conocer las estrategias, tanto exitosas como infructuosas, para proporcionar consejos útiles a los clientes que tienen varios gatos en su hogar. (Foley, 2007).

4. CONCLUSIONES

- 1) La peritonitis infecciosa felina es una de las enfermedades infecciosas más importantes del gato, y es una de las principales causas infecciosas de muerte, sin embargo no es una enfermedad contagiosa.**

- 2) El agente etiológico es un coronavirus, que según las hipótesis más avaladas, mutaría en un animal en particular, adquiriendo así la capacidad de replicarse en monocitos y macrófagos, lo que le permitiría invadir todo el organismo.**

- 3) Si bien puede afectar a gatos de todas las edades, generalmente se ve con mayor frecuencia en aquellos menores de 2 años, con otro pico de incidencia luego de los 10 años de edad.**

- 4) Se la clasifica en dos formas de presentación clínica: efusiva o húmeda y no efusiva o seca. La característica de la forma efusiva es el acúmulo de fluido rico en proteínas en distintas cavidades corporales; y de la forma no efusiva es la presencia de lesiones piogranulomatosas en diversos órganos. De acuerdo al sitio anatómico afectado será la manifestación clínica observada, pero suelen ser altamente inespecíficos.**

- 5) La patogénesis de la enfermedad todavía no se ha dilucidado, pero el mayor acuerdo existe en que la respuesta inmune del animal es la que determina el progreso de la enfermedad. Puede protegerlo contra el avance de la enfermedad en caso de existir una respuesta inmune celular fuerte o agravar aun más los efectos patogénicos del virus si la respuesta inmune celular es débil.**

- 6) El diagnóstico es muy complejo, y el único diagnóstico definitivo se logra mediante histopatología. El resto de los análisis que se puedan realizar son meramente sugestivos de enfermedad, sin embargo colaboran a la hora de orientarnos hacia el confirmar o excluir el diagnóstico.**

- 7) Actualmente no existe tratamiento para esta enfermedad. Los corticoides son las únicas drogas en las que hay acuerdo para ser usadas en forma paliativa, pero no curan la enfermedad.**

- 8) Una vez que comienzan las manifestaciones clínicas, la peritonitis infecciosa felina es invariablemente letal.**

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Addie, D., Jarrett, O. (2008). Infecciones por coronavirus felino, En: Greene, C. Enfermedades infecciosas del perro y el gato. 3a. ed. Buenos Aires, Inter Médica, p. 97-113.
2. Addie, D. (2005a). Diagnosis of Coronavirus and FIP in cats, Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference, Orlando, Estados Unidos. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/457.pdf?LA=1
Fecha de consulta: Agosto, 15 de 2010.
3. Addie, D. (2005b). Prevention of FIP in cat shelters, Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference, Orlando, Estados Unidos. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/458.pdf?LA=1
Fecha de consulta: Agosto, 15 de 2010
4. Addie, D., Schaap, I., Nicolson, L., Jarrett, O. (2003). Persistence and transmission of natural type I feline coronavirus infection. J. Gen. Virol. 84:2735-2744.
5. Addie, D., Jarrett, O. (2001). Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. Vet. Rec. 148:649-653.
6. Andrew, S. (2000). Feline Infectious Peritonitis. Vet. Clin. North Amer. Small Anim. Pract. 30:987-1000.
7. Bell, E., Toribio, J., White, J., Malik, R., Norris, J. (2006). Seroprevalence study of Feline Coronavirus in owned and feral cats in Sydney, Australia. Aust. Vet. J. 84:74-81.
8. Boettcher, I., Steinberg, T., Matiasek, K., Greene, C., Hartmann, K., Fischer, A. (2007). Use of anti-coronavirus antibody testing of cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis involving the central nervous system in cats. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 230:199-205.
9. Braund, K. (2003). Síndromes Neurológicos. Disponible en: [Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment](#)
Fecha de consulta: Setiembre, 15 de 2010.
10. Chang, H., de Groot, R., Egberink, H., Rottier, P. (2010). Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. J. Gen. Virol. 91:415-420.
11. Cohn, L. (2006). Pleural effusion in the dog and cat. International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. 53º, Rimini, Italia. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/scivac/2006/cohn4_en.pdf?LA=1
Fecha de consulta: Julio, 28 de 2010.

- 12.** Cohn, L. (2005). Infectious Disease of the Lung and Pleura. Proceedings of the NAVC North American Veterinary Conference. Orlando, Estados Unidos. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/442.pdf?LA=1
Fecha de consulta: Julio, 28 de 2010.
- 13.** College of Veterinary Medicine, Auburn University. Feline Infectious Peritonitis Virus. Disponible en http://www.vetmed.auburn.edu/feline_infectious_peritonitis_virus2
Fecha de consulta: Setiembre, 16 de 2010.
- 14.** Cornelissen, E., Dewerchin, E., Van Hamme, E., Nauwynck, H. (2007). Absence of surface expression of feline infectious peritonitis virus (FIPV) antigens on infected cells isolated from cats with FIP. *Vet. Microb.* 121:131-137.
- 15.** de Groot-Mijnes, J., van Dun, J., van der Most, R., de Groot, R. (2005). Natural History of a Recurrent Feline Coronavirus Infection and the Role of Cellular Immunity in Survival and Disease. *J. Virol.* 79:1036-1044.
- 16.** De Nicola, D. (2008). Feline thoracic and abdominal effusion: Common presentations. International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. 59º, Rimini, Italia. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/denicola8_en.pdf?LA=1
Fecha de consulta: Julio, 28 de 2010.
- 17.** Dewerchin, H., Cornelissen, E., Van Hamme, E., Smits, K., Verhasselt, B., Nauwynck, H. (2008). Surface-expressed viral proteins in feline infectious peritonitis virus-infected monocytes are internalized through a clathrin- and caveolae-independent pathway. *J. Gen. Virol.* 89:2731-2740.
- 18.** Dye, Ch., Helps, Ch., Siddell, S. (2008). Evaluation of real-time RT-PCR for the quantification of FCoV shedding in the faeces of domestic cats. *J. Fel. Med. Surg.* 10:167-174.
- 19.** European Advisory Board on Cat Disease (2008). ABCD Guidelines on feline infectious diseases. Feline Infectious Peritonitis. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/abcd/abcd_fip_guidelines1008.pdf
Fecha de consulta: Junio, 10 de 2010.
- 20.** Foley, J. (2007). Peritonitis infecciosa felina y coronavirus entérico felino. En: Ettinger, S., Feldman, E. Tratado de Medicina interna veterinaria. Enfermedades del perro y el gato. 6ª. ed. Madrid. Elsevier, p. 664-667.
- 21.** Gómez, N. (2004). Retrovirosis y Coronavirosis Felinas: diagnóstico y tratamiento. *Rev. Med. Vet. (Bs. As.)* 85:208-214.
- 22.** Gonon, V., Duquesne, V., Klonjowski, B., Monteil, M., Aubert, A., Eloit, M. (1999). Clearance of infection in cats naturally infected with feline coronaviruses is associated with an anti-S glycoprotein antibody response. *J. Gen. Virol.* 80:2315-2317.

- 23.** Gruffydd-Jones, T. (2009). Practical tips for diagnosing FIP. Proceedings of the WSAVA World Small Animal Veterinary Congress. 34°. San Pablo, Brasil. Disponible en: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture16/15.pdf?LA=1> Fecha de consulta: Setiembre, 16 de 2010.
- 24.** Haagmans, B., Egberink, H., Horzinek, M. (1996). Apoptosis and T-Cell Depletion during Feline Infectious Peritonitis. J. Virol. 70:8977-8983.
- 25.** Hartmann, K. (2007). Feline Infectious Peritonitis-News in Diagnosis and Treatment. Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference. Orlando, Estados Unidos. Disponible en: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2007/SAE/211.asp?LA=1> Fecha de consulta: Junio, 10 de 2010.
- 26.** Hartmann, K. (2005). Feline Infectious Peritonitis. Vet. Clin. North Amer. Small Anim. Pract. 35:39-79.
- 27.** Herrewegh, A., Smeenk, I., Horzinek, M., Rottier, P., Groot, R. (1998). Feline Coronavirus Type II Strains 79-1683 and 79-1146 Originate from a Double Recombination between Feline Coronavirus Type I and Canine Coronavirus. J. Virol. 72:4508-4514.
- 28.** Holst, B. (2002). Disease transmission by Mating or Artificial Insemination in the Cat: Concerns and Prophylaxis. Disponible en: http://www.ivis.org/advances/Concannon/stromholst/chapter_frm.asp?LA=1 Fecha de consulta: Junio, 10 de 2010.
- 29.** Julian, R. (1990). Peritoneo, retroperitoneo y mesenterio. En: Jubb K, Kennedy P, Palmer N. Patología de los animales domésticos. 3º ed. Montevideo. Agropecuaria Hemisferio Sur, V.2., p. 377-391.
- 30.** Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., Reinacher, M. (2005). Morphologic Features and Development of Granulomatous Vasculitis in Feline Infectious Peritonitis. Vet. Pathol. 42:321-330.
- 31.** Lappin, M. (2008). Diagnosis and Treatment of Diarrhea in Cats. Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference, Barcelona, España. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/sevc/2008/lappin1.pdf Fecha de consulta: Junio, 15 de 2010.
- 32.** Lappin, M. (2007). Clinical Utility of Molecular Diagnostic Assays in Cats. Proceeding of the acvp/asvcp concurrent annual meeting, Savannah, Estados Unidos. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/acvp/2007/lappin.pdf?LA=1 Fecha de consulta: Agosto, 28 de 2010.

- 33.** Lloret, A. (2008). Molecular Techniques for diagnosis of Feline Viral Diseases. Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference, Barcelona, España. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/sevc/2008/lloret1.pdf
Fecha de consulta: Junio, 15 de 2010.
- 34.** Lutz, H. (2003). Biology of Feline Coronavirus and Its Control. Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, 28º, Bangkok, Tailandia.
Disponible en: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?&CID=WSAVA2003&PID=pr06573&O=Generic>. Fecha de consulta: Agosto, 28 de 2010.
- 35.** Montalal, R., Strandber, J. (1972). Extraperitoneal Lesions in Feline Infectious Peritonitis. Vet. Path. 9:109-121.
- 36.** Norris, J. (2007). Updates in FIP: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, 32º, Sydney, Australia. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/Wsava/2007/pdf/42_20070330234742_abs.pdf
Fecha de consulta: Agosto, 28 de 2010.
- 37.** Norris, J., Bosward, K., White, J., Baral, R., Catt, M., Malik, R. (2005). Clinicopathological findings associated with feline infectious peritonitis in Sydney, Australia: 42 cases (1990-2002). Austr. Vet. J. 83: 666-673.
- 38.** Paltrinieri, S., Grieco, V., Comazzi, S., Cammarata Parodi, M. (2001). Laboratory profiles in cats with different pathological and immunohistochemical findings due to feline infectious peritonitis (FIP). J. Fel. Med. Surg. 3:149-159.
- 39.** Poncelet, L., Coppens, A., Peeters, D., Bianchi, E., Grant, C., Kadhim, H. (2008). Detection of Antigenic Heterogeneity in Feline Coronavirus Nucleocapsid in Feline Pyogranulomatous Meningoencephalitis. Vet Pathol 45:140-153. Disponible en: <http://vet.sagepub.com/content/45/2/140.full?sid=93350027-9d7c-499f-862e-d2efbbef3f8e> Fecha de consulta: Junio, 10 de 2010.
- 40.** Pratelli, A. (2008). Comparison of serologic techniques for the detection of antibodies against feline coronaviruses. J. Vet. Diagn. Invest. 20:45-50. Disponible en: <http://jvdi.org/cgi/reprint/20/1/45>
Fecha de consulta: Junio, 10 de 2010.
- 41.** Radford, A. (2006). Antiviral therapy in cats, what works and what doesn't. Proceedings of the WSAVA, 31º, Praga, República Checa. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture11/Radford2.pdf?LA=1
Fecha de consulta: Agosto, 20 de 2010.
- 42.** Raskin, R. (2006). Cytology of body cavity fluids: review of basic changes. Proceedings of the Scivac, 55º, Rimini, Italia. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/scivac/2006/raskin3_en.pdf?LA=1
Fecha de consulta: Junio, 10 de 2010.

- 43.** Ritz, S., Egberink, H., Hartmann, K. (2007). Effect of Feline Interferon-Omega on the Survival Time and Quality of Life of Cats with Feline Infectious Peritonitis. *J. Vet. Int. Med.* 21:1193-1197.
- 44.** Rota, A., Paltrinieri, S., Jussich, S., Ubertalli, G., Appino, S. (2008). Case report. Priapism in a castrated cat associated with feline infectious peritonitis. *J. Fel. Med. Surg.* 10:181-184.
- 45.** Rottier, P., Nakamura, K., Schellen, P., Volders, H., Haijema, B. (2005). Acquisition of Macrophage Tropism during the Pathogenesis of Feline Infectious Peritonitis Is Determined by Mutations in the Feline Coronavirus Spike Protein. *J. Vir.* 79:14122-14130.
- 46.** Shiba, N., Maeda, K., Kato, H., Mochizuki, M., Iwata, H. (2007). Differentiation of feline coronavirus type I and II infections by virus neutralization test. *Vet. Microb.* 124:348-351.
- 47.** Simons, F., Vennema, H., Rofina, J., Pol, J., Horzinek, M., Rottier, P., Egberink, H. (2005). A mRNA PCR for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J. Virol. Methods* 124:111-116.
- 48.** Soma, T., Ishii, H. (2004). Detection of feline coronavirus antibody, feline immunodeficiency virus antibody, and feline leukemia virus antigen in ascites from cats with effusive feline infectious peritonitis. *J. Vet. Med. Sci.* 66: 89-90.
- 49.** Sparkes, A. (2007). Infección por el Coronavirus Felino. En: Chandler E, Gaskell C, Gaskell R. *Medicina y Terapéutica Felina*. 3a. ed. Barcelona. Multimédica, p. 565-576.
- 50.** Sparkes, A. (2003). Feline Infectious Peritonitis-The Diagnostic Dilemma. Proceeding of the World Small Animal Veterinary Association, 28º, Bangkok, Tailandia. Disponible en: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?&CID=WSAVA2003&PID=pr06497&O=Generic>
Fecha de consulta: Julio, 28 de 2010.
- 51.** Takano, T., Katada, Y., Moritoh, S., Ogasawara, M., Satoh, K., Satoh, R., Tanabe, M., Hohdatsu, T. (2008). Analysis of the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection: aminopeptidase N is not important and a process of acidification of the endosome is necessary. *J. Gen. Virol.* 89:1025-1029.
- 52.** Takano, T., Hohdatsu, T., Hashida, Y., Kaneko, Y., Tanabe, M., Koyama, H. (2007). A "possible" involvement of TNF-alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Vet. Microb.* 119:121-131.
- 53.** Vale, O., Madrigal, K., Admade, M., Vale, O., Moreno, A., Simoes, D. (2005). Peritonitis infecciosa felina, gastroenteritis y colangiohepatitis parasitaria (Platinosomiasis) con colangiocarcinoma hepático: estudio clínico y anatomopatológico de tres casos. *Rev. Cient., Univ. Zulia*, 15:195-203.

- 54.** Van Hamme, E., Dewerchin, H., Cornelissen, E., Verhasselt, B., Nauwynck, H. (2008). Clathrin-and caveolae-independent entry of feline infectious peritonitis virus in monocytes depends on dynamin. *J. Gen. Virol.* 89:2147-2156.
- 55.** Van Hamme, E., Dewerchin, H., Cornelissen, E., Nauwynck, H. (2007). Attachment and internalization of feline infectious peritonitis virus in feline blood monocytes and Crandell feline kidney cells. *J. Gen. Virol.* 88:2527-2532.
- 56.** Vernau, W. (2005). Cerebrospinal Fluid Assessment in Dogs and Cats. Proceedings of the 50° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, 50°, Rimini, Italia. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/scivac/2005/Vernau5_en.pdf?LA=1
Fecha de consulta: Junio, 10 de 2010.
- 57.** Wardrop, J., Reine, N., Birkenheuer, A., Hale, A., Hohenhaus, A., Crawford, C., Lappin, M. (2002). Canine and feline blood donor screening for infectious disease. American College of Veterinary Internal Medicine consensus statements, Dallas, Usa. Disponible en: www.ivis.org/proceedings/acvim/consensus/Blood_Donor.pdf
Fecha de consulta: Setiembre, 16 de 2010.