

MANUAL DE ENTRENAMIENTO
CANGLOB® SOLUCIONES HIPERINMUNES:
BIOTECNOLOGÍA DE AVANZADA PARA EL TRATAMIENTO Y LA
PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS MÁS
COMUNES EN PERROS
Parvovirus – Moquillo – Hepatitis - Enfermedad Respiratoria



Mayo de 2020

INTRODUCCIÓN:

El pasado 30 de marzo de 2020 la WSAVA publicó las guías de vacunación para Latinoamérica⁽¹⁾, en este documento en el cual esta asociación ratifica que dentro de las enfermedades infecciosas más comunes en los perros y que están catalogadas como esenciales son parvovirus, moquillo y hepatitis canina. Igualmente en este documento, la WSAVA reporta que en países como Argentina y Brasil, la tasa de vacunación anual de perros no está más allá del 35%, situación que posiblemente es común para todo nuestro continente y a la cual Colombia no es ajena; de hecho si tomamos como referencia el último reporte conocido del ministerio de salud⁽²⁾ en cuanto a población vacunada contra la rabia que es obligatoria en nuestro país, en 2017, solo el 74% de los animales fueron vacunados; preguntas que pueden surgir son: realmente estos animales vacunados estarán inmunizados?, Cómo serán los porcentajes de cubrimiento anuales contra las enfermedades que no son de obligatoria vacunación?

Por otra parte, aunque la cultura de mejor tenencia de mascotas ha aumentado en Colombia, todavía estamos muy lejos de crear consciencia en los propietarios de animales quienes aún en pleno siglo XXI continúan creyendo que una sola dosis de vacuna protege a un animal contra todas las enfermedades presentes en nuestro medio. Todo esto hace que la circulación de agentes infecciosos en nuestro país no se detenga, más aun cuando epidemiológicamente la regla dice que para que una enfermedad esté controlada, mínimo el 70% de la población debe haber generado inmunidad ya sea por contacto con el agente patógeno o por vacunación. En ese orden de ideas se hace necesario conocer y aplicar nuevas alternativas de avanzada para el manejo tanto profiláctico como preventivo, complementario a las vacunas, que nos permitan mejorar el control de las enfermedades infecciosas más comunes en perros como lo son el parvovirus, el moquillo, la hepatitis, la laringotraqueítis y la parainfluenza.

(1) *Guías de vacunación WSAVA para Latinoamérica. Marzo de 2020*

(2) *Reporte de vacunación antirrábica de perros y gatos. Ministerio de Salud de Colombia. Subdirección de salud animal. 2017.*

PARTE I: ALGUNAS DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN CANINOS

PARVOVIRUS CANINO

Descripción

La infección por el virus del Parvovirus canino o Parvovirus es una enfermedad infecciosa aguda en constante evolución, que se detectó en los perros por primera vez alrededor de 1978. Su nombre se debe a que la provoca un virus de tamaño muy pequeño (en latín “parvus”: pequeño). El parvovirus canino es un agente patógeno altamente infeccioso y muy resistente en el medio ambiente por lo que puede sobrevivir fuera del animal varios meses. La principal forma de contagio se produce a partir del contacto directo o indirecto de un perro sano con la materia fecal de otro animal enfermo. Todos los perros que no han sido vacunados frente a parvovirus canino tienen el riesgo de contraer la enfermedad, sin embargo, en los cachorros aumenta el riesgo de adquirirla entre el destete y los seis meses de edad.

La parvovirus canina es una clásica enfermedad emergente que apareció en Texas USA en 1978. Nunca antes se había detectado. La primera descripción de la parvovirus canina en el mundo fue realizada por la doctora Irene McCandlish, médico veterinario de la Universidad de Glasgow en 1978. La enfermedad arrasaba comunidades enteras infectando a una elevada proporción de perros, observándose casos de mortalidad en cachorros y en perros de mayor edad. Llamaba la atención que en al menos tres continentes se estaba dando simultáneamente el infarto en cachorros y la diarrea grave en perros mayores, enfermedades hasta entonces desconocidas (*Marantz, 1994*). Actualmente es considerada por como una de las enfermedades esenciales de “obligatoria” vacunación por la WSAVA y otras asociaciones en el mundo.

Historia

En 1977, en USA, se detectó mediante microscopía electrónica parvovirus asociados con casos de enteritis fatal que presentaban lesiones similares a las observadas en casos de panleucopenia felina. En junio de 1978, en el sur este de USA, se detectaron severos brotes de gastroenteritis en perros causados por el PVC-2, virus diferente al PVC-1. La parvovirus canina se presentó inicialmente en una exposición canina en USA, luego se diseminó a Canadá y posteriormente prácticamente a todo el mundo. Según el Dr. Mario Luengo L., los primeros casos que se observaron en Chile, fueron en la Comuna de San Miguel en 1980, en perros que provenían de USA (*Mendoza y Berríos, 1981*).

El PVC-2 se detectó por primera vez en cachorros con diarrea en USA, en 1977, aunque por estudios serológicos retrospectivos se acepta que los primeros casos ocurrieron en Grecia en 1974. A fines de 1978 se observaron casos severos de gastroenteritis en perros de Australia, Canadá y USA, y posteriormente la enfermedad se diseminó a todo el mundo.

Entre 1977 y 1978 el PVC-2 provocó una alta mortalidad en perros jóvenes y viejos; desde USA el virus se diseminó a diversos países. Se ha postulado que el PVC-2 se originó a fines de los 70 de una mutación ligera del ADN del virus de la panleucopenia felina, con el cual difiere en 3 o 4 cambios en la secuencia del ADN, aunque su verdadera naturaleza ancestral es desconocida. *Parrish* propuso la teoría que el parvovirus canino se había originado como una mutante derivada de la vacuna preparada con virus PLF vivo modificado, el que había sufrido un error genético en una región responsable de la especificidad de hospedero, lo que en último término le había permitido infectar a los perros. Sin embargo, el mismo *Parrish* ha descartado esta hipótesis planteando que el PVC-2 pudo haberse iniciado por una transmisión directa de gato a perro o a través de otra especie intermedia

En 1998 se describe que la secuencia de ADN del parvovirus del zorro es un tipo intermediario entre el virus PLF y el PVC, lo que hace pensar que la repentina emergencia del PVC-2 en la población doméstica de perros pudo haber involucrado una transmisión interespecies entre carnívoros silvestres y domésticos. . Los análisis genómicos han demostrado que el virus siguió modificándose, así en 1980 la cepa original PVC-2 evolucionó a la cepa PVC-2a que desplazó en gran medida al PVC-2. En 1984 surgió una nueva variante la cepa PVC-2b que ha coexistido con el PVC-2a. Estas nuevas cepas tienen

estructuras antigénicas diferentes, mayor patogenicidad y un periodo de incubación menor que el PVC-2. Además, estas variantes se replican eficientemente en el gato (*Decaro y Buonavoglia, 2012*).

Actualmente la cepa PVC-2b afecta frecuentemente a la población canina en USA, habiendo reemplazado a las cepas anteriores, mientras que en Europa ambas cepas, PVC-2a y 2b, se presentan en la población canina urbana. En Brasil en 1998, la cepa que estaba presente en perros jóvenes era el PVC-2a. Es interesante señalar que en Japón entre 1993 y 1994 se aisló una cepa denominada FPV-314 desde un gato de 1,5 años que presentaba signos de panleucopenia felina el que murió 13 días después. El virus se identificó como PVC; este virus tenía una secuencia de nucleótidos casi idéntica a las del PVC-2a y 2b prevalentes.

El parvovirus canino tipo 2 (PVC-2) es un virus que todavía se encuentra en proceso de evolución por lo que se le considera como un buen modelo para estudiar la evolución viral. En un principio sólo existía el parvovirus canino tipo 1 o virus diminuto del perro aislado en USA en 1968 y que sólo producía infecciones asintomáticas.

En 1995 se demostró que el PVC-2 estaba estrechamente relacionado genética y antigénicamente con el parvovirus felino (PVF) y con parvovirus similares de carnívoros silvestres de los que se postula que se originó por un salto de especies con una rápida adaptación al perro. El PVF sólo replica en células felinas, mientras que el PVC-2 replica eficientemente en líneas celulares caninas y felinas. El PVF replica en el timo y médula ósea de perros y no se elimina por las heces, mientras que el PVC-2 no se replicaba en tejidos de gatos.

Clegg et al, (2012) al estudiar la presencia de PVC-2a y 2b en heces de gatos sanos encuentran una prevalencia de 61/180. No detectan VPF. Se considera a estos gatos positivos como diseminadores del virus.

En la década de los 80 emergieron dos variantes antigénicas del PVC-2 denominados PVC tipo 2a y tipo 2b, las que reemplazaron al tipo original aumentando su patogenicidad y extendiendo su rango de hospederos al gato. Los estudios sobre las interacciones del PVF y PVC-2 con su receptor celular que es el receptor de transferrina, indican que el PVF se fija específicamente al receptor de transferrina felino, mientras que el PVC-2 y sus variantes pueden fijarse tanto al receptor de transferrina felino como al canino, incluso se sabe que las variantes antigénicas del PVC-2 se fijan al receptor canino de transferrina más eficientemente que el virus original.

Existen al menos 6 o 7 cambios de aminoácidos en la secuencia de la proteína 2 de la cápside viral entre PVF y PVC-2, y 5 o 6 cambios entre las variantes 2a y 2b y el virus original, variaciones que serían responsables de importantes cambios antigénicos y biológicos de estos virus. En el año 2000, el PVC-2c se detectó en Italia e inicialmente se denominó mutante Glu-426 debido a la presencia de esta inusual mutación que se encuentra en un sitio antigénico importante como es el epítotope A en el eje de simetría triangular de la cápside. La secuencia del gen que codifica la principal proteína de la cápside (PV2) fue determinada en 58 PVC-2c junto a recientes cepas PVC-2a y 2b confirmándose que esta proteína está en selección de purificación (*Decaro et al, 2009*). Además de los cambios en los aminoácidos descritos inicialmente, recientemente se han descrito mutaciones adicionales lo que sugiere que el parvovirus canino todavía se encuentra en proceso de evolución.

El PVC-2c es prevalente en diferentes áreas geográficas asociándose a una grave enfermedad en perros adultos e incluso en perros que habían sido vacunados. El PVC-2c se ha identificado en Vietnam, España, Italia, Escocia, Alemania, Inglaterra, USA, Brasil, Uruguay y Argentina (*Decaro et al, 2006*). En 2007, *Pérez et al*, reportan la primera detección del PVC-2c en Uruguay, al estudiar 25 muestras fecales de perros con gastroenteritis hemorrágica, detectando 24 aislados como PVC-2c y el restante como PVC-2a.

En 2011, *Pérez et al*, informan de la expansión de una cepa divergente del parvovirus canino tipo 2a en una población prevalente del tipo 2c. Al estudiar mediante PCR 150 muestras positivas al PVC-2 en Uruguay entre 2007 y 2010, encontraron que el PVC-2c mostró una gran homogeneidad, sin embargo, en 2010 apareció una nueva cepa 2a que causó un aumento de 38% de los casos de gastroenteritis viral. Se considera que es la primera vez que el PVC-2a aumenta su presentación en una población predominante de casos por PVC-2c indicando la complejidad de la dinámica de los cambios del PVC-2.

Pinto et al, (2012) estudian muestras fecales de 144 perros mediante PCR encontrando que 29,2% (42/144) fueron positivas al PVC-2. De las 42 cepas positivas 30 (71,4%) correspondía a perros con gastroenteritis hemorrágica. La secuenciación del fragmento 583 bp del gen VP2 demostró que 78,6% (32/44) correspondía al PVC-2c; 19% (8/42) al PVC-2b y 2,4% (1/42) al PVC-2a. El análisis filogenético de las variantes que circulaban en perros de Brasil mostró que eran muy similares a las encontradas en otros países. Siendo la variante PVC-2c la más común.

En 2013 *Decaro et al*, informan que en 615 muestras de heces de perros con diarrea en Europa se encontró que el PVC-2c era predominante; 30 cepas fueron caracterizadas como mutantes del PVC-2c. Los autores consideran importante detectar las mutantes A4061G por sus implicancias epidemiológicas.

Castro et al, en 2011, en 37 muestras de heces de cachorros vacunados, detectan mediante serología y PCR, PVC-2a en todas las muestras obtenidas entre 1995 y 2004, posteriormente fueron PVC-2a y 2b. Las cepas PVC-2a mostraron una mutación en el residuo 297. Sin embargo, consideran que las fallas vacunales no se asocian con las mutaciones detectadas.

En Colombia, los primeros reportes de la enfermedad aparecen hacia finales de 1980, para esto se estudiaron por parte el Instituto Colombiano Agropecuario -ICA- 50 caninos de los cuales el 88% se reportaron como positivos a la enfermedad mediante pruebas de inhibición de la hemoaglutinación. En 2001, *Castillo, A. et Al.* identificaron por PCR-RFLP a partir de casos clínicos reportados en la ciudad de Bogotá la presencia de las variantes 2a y 2b de parvovirus así como su diferenciación de la variante original CPV-2.

Un trabajo reciente demuestra que molecular y filogenéticamente las variantes más comunes en Colombia son la CPV2a y la CPV2b; aisladas en los departamentos de Antioquia y Santander (*Ruíz Sáenz, J. et al. 2017*). Este grupo de investigadores asevera que la variante 2ª identificada en Colombia no ha sido reportada en ninguna otra parte del mundo.

La evolución genética y antigénica del PVC-2 que ha resultado en la emergencia de nuevas variantes, plantea dos interrogantes, una que se refiere al impacto de estas variantes sobre la inmunidad inducida por las vacunas actualmente en uso, y la otra sobre si es útil y necesario reformular las vacunas con la nueva variante PVC-2c.

Agente Etiológico

El virus causal de la parvovirus canina, enteritis viral canina o gastroenteritis hemorrágica es un virus ADN del género parvovirus familia Parvoviridae que se denomina parvovirus canino tipo 2. Este virus, desde un punto de vista antigénico, está estrechamente relacionado con el parvovirus que causa la panleucopenia felina. El PVC-2 no produce efecto citopático lítico en cultivos celulares. Su multiplicación se demuestra por la prueba de hemoaglutinación de eritrocitos porcinos. Además produce cuerpos de inclusión intranucleares basófilos tipo A. El PVC-2 es muy resistente a condiciones ambientales desfavorables como pH extremos entre 3,0 y 9,0 y a la acción de enzimas proteolíticas (*Berrios, 2013*).

Patogénesis

La vía de infección primaria es la oronasal, por contaminación con heces de animales enfermos, o indirectamente con utensilios o en caniles, hospitales, clínicas y recintos de exposición. Luego de la ingestión el virus se replica en el tejido linfático regional de la faringe y amígdalas, después se produce una viremia primaria y se disemina por todo el organismo, encontrándose el virus en diferentes órganos como timo, médula ósea y linfonódulos mesentéricos; en el día 5 post infección el virus alcanza las criptas del intestino delgado donde infecta a las células germinales destruyéndolas, produciendo pérdida del epitelio, acortamiento de las vellosidades, y en consecuencia vómito, diarrea y una deshidratación intensa. El virus puede destruir al precursor de la actividad mitótica de los linfocitos y células mieloproliferativas, lo que en caso de infecciones severas conduce a linfopenia y panleucopenia (*Larenas, 1995*).

El período de incubación es variable. Se ha detectado viremia entre 3 y 4 días después de la infección oral, encontrándose el virus en saliva y orina, en intestino delgado (yeyuno e íleon), tejidos linfáticos y médula ósea, hígado y riñones. La excreción activa del virus comienza en el día 3 o 4 después de la exposición, generalmente antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos. El virus se elimina durante 3 semanas; desde heces se ha aislado durante 1 a 2 semanas. La infección se difunde rápidamente debido a la resistencia del virus en el medio ambiente y a la forma de su eliminación. Como inactivante del virus se utiliza hipoclorito de sodio.

21 Parvovirus canina

Enfermedad muy grave causada por el parvovirus canino tipo 2 (CPV2). CPV2 ha evolucionado rápidamente en los últimos 35 años y, además de en perros, puede producir enfermedad en gatos.

Transmisión

- Fecal-oral.
- La supervivencia de CPV2 en el medio ambiente es elevada.



Diarrea hemorrágica

La parvovirus suele cursar con elevadas tasas de mortalidad y morbilidad en animales jóvenes (5-24 semanas), pero también en adultos.

Patogenia

1. El virus se multiplica en tejido linfoide, incluido el asociado al intestino.
2. Entre el 2^o y 4^o día postinfección, se distribuye sistemáticamente alcanzando sus células diana en los cryptas intestinales de jejunum e íleon.
3. Los perros infectados eliminan gran cantidad de virus a través de las heces durante la primera semana postinfección.

Signos clínicos

Forma entérica

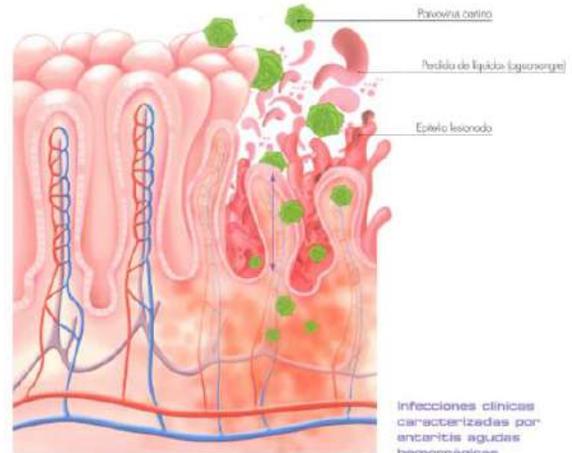
Los signos se observan generalmente entre el 3^o o 7^o día postinfección.

- Depresión.
- Anorexia.
- Vómitos.
- Diarrea acuosa o hemorrágica.
- Rápida deshidratación.
- Hipotermia o fiebre (en ocasiones).

Forma miocárdica

Es rara y se presenta en animales de pocas semanas de vida procedentes de madres sin inmunidad.

- Débil, taquicardia, pulso filiforme, mucosas pálidas o cianóticas y, en muchas ocasiones, muerte.
- Muerte súbita.



Parvovirus canino

Pérdida de lípidos (agrosorbo)

Epitelio lesionado

Infecciones clínicas caracterizadas por enteritis agudas hemorrágicas

Tratamiento

- Tratamiento sintomático con fluidoterapia intravenosa y soluciones electrolíticas.
- Antibióticos, antihelmínticos y antisepticos.
- El interferón-omega reduce la mortalidad y gravedad del cuadro entérico.

Control y prevención

Vacunas: vivas modificadas. Se incluyen en todos los protocolos de vacunación debido a la gravedad de la enfermedad.

Presentación clínica

Los signos clínicos aparecen entre 5 y 7 días después de la infección. Al inicio de la enfermedad, las heces son de color gris claro o gris amarillento. A veces, el primer signo más evidente es diarrea sanguinolenta.

El **cuadro sobreagudo** se presenta en cachorros entre 4 y 12 semanas, con disnea, gritos y quejidos, vómitos no productivos, postración y muerte en pocas horas. Hay edema pulmonar y congestión cardíaca. Es el Síndrome Miocarditis. Este cuadro puede producir la muerte rápidamente, sin signos clínicos previos, debido a que los virus se multiplican rápidamente en las células musculares cardíacas. En el **cuadro subagudo** hay leve diarrea, sin fiebre. El animal permanece como portador sano. El **cuadro agudo** se caracteriza por vómitos severos y explosivos, anorexia, decaimiento, meteorismo y diarrea fétida, acuosa o pastosa. La temperatura puede llegar a 40 y 41° C. Los vómitos y la diarrea conducen al paciente a un cuadro de deshidratación, grave en cachorros. El recuento de la serie blanca presenta leucopenia. Generalmente se presenta en perros entre 2 y 6 meses de edad. Los perros y especialmente los cachorros menores a 3 meses de edad se deshidratan rápidamente ante la existencia de vómitos y diarrea. La mayoría de las muertes ocurren dentro de las 48 a 72 horas después de iniciarse los signos clínicos, especialmente en cachorros menores de 3 meses de edad. Un alto porcentaje de los cachorros muere por 'shock' hipovolémico (producto de la deshidratación) y por septicemia, producto de infecciones oportunistas severas.

Diagnóstico

Muestras de elección: Heces.

Exámenes de laboratorio: aislamiento viral en cultivos celulares de corteza de riñón canino o felino. La demostración de la presencia viral se puede hacer por hemoaglutinación de eritrocitos de cerdo con el sobrenadante del cultivo celular inoculado o por microscopía electrónica. La presencia de antígenos del CPV-2 se puede demostrar además, en células epiteliales, ganglios linfáticos, bazo y timo, provenientes de animales muertos, mediante la técnica de inmunofluorescencia directa.

Actualmente se vienen utilizando con éxito, kits de diagnóstico serológico basados en el método de ELISA (ImmunoComb® IgM).

Hariprasad et al, (2012) tipifican las tres variantes del PVC mediante análisis de polimorfismo de nucleótidos mediante secuencias cortas. Recientemente se ha desarrollado un TaqMan real-time PCR para parvovirus canino y felino (*Streck et al, 2013*).

La detección de antígeno fecal de parvovirus en heces es una prueba rápida, confiable para el diagnóstico en vivo de la enfermedad. Se debe tomar en cuenta que en los primeros 3-4 días post infección puede dar falsos negativos ya que no se está dando la excreción del virus. El pico de excreción se da entre los días 7 y 10 facilitando el diagnóstico de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

Las causas de gastroenteritis en el canino son múltiples, las más frecuentes son: intoxicaciones, infecciones virales: principalmente coronavirus, y adenovirus, reovirus y paramyxovirus; infecciones bacterianas (salmonelosis, colibacilosis, clostridiosis, y leptospirosis); enfermedades parasitarias (coccidiosis), giardias. Otras: pancreatitis aguda, cuadros renales y hepáticos agudos, incluyendo a la hepatitis canina infecciosa.

La enteritis viral canina causada por un coronavirus es muy parecida a la parvovirosis, sin embargo, la mayoría de los casos por coronavirus son afebriles, las heces se presentan anaranjadas, no hay leucopenia y la mortalidad en cachorros es baja. La enfermedad entérica más grave ocurre en la coinfección con Coronavirus canino (CCoV) y Parvovirus Canino (CPV2) (*Decaro et al. 2004*). La diarrea asociada con Coronavirus canino (CCoV) es leve a menos que haya una infección concurrente con Parvovirus canino (CPV2) (*Guías de vacunación WSAVA para Latinoamérica - Marzo de 2020*).

Tratamiento

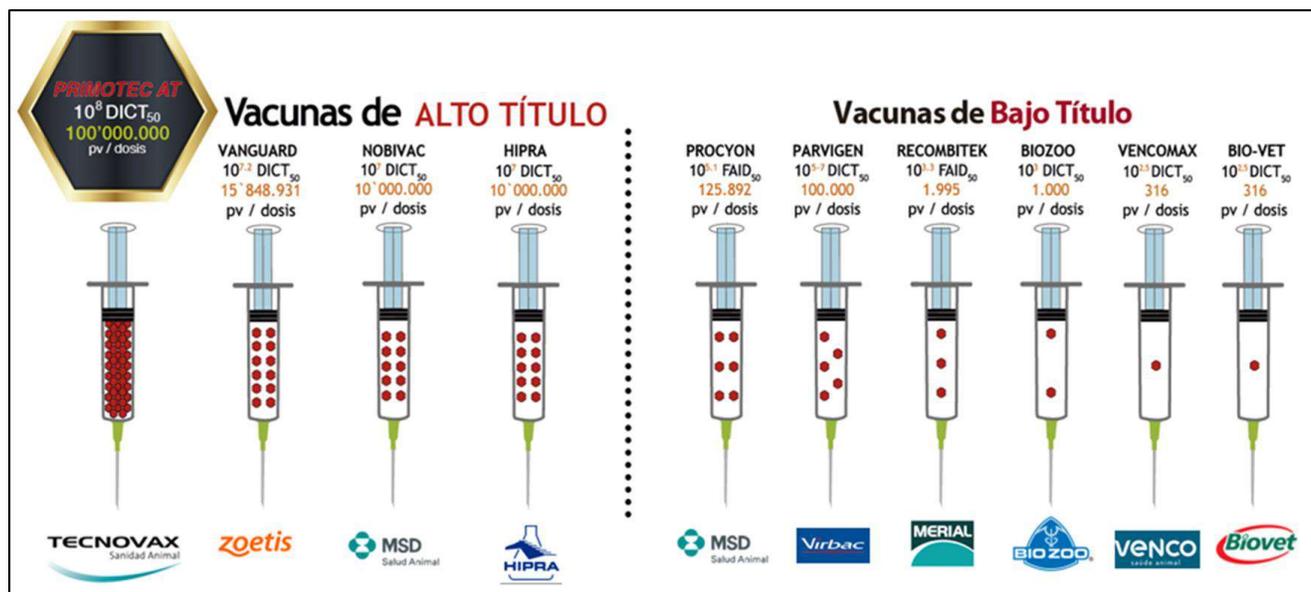
Debe iniciarse de inmediato, en cuanto se detectan los primeros síntomas. No hay tratamientos específicos contra el virus, por lo que el tratamiento estará dirigido al sostén del paciente, a evitar la deshidratación y el desequilibrio electrolítico, proteger el tracto intestinal y evitar las infecciones secundarias. La clave estará en la reposición de fluidos y electrolitos de forma adecuada tanto en cantidad como en el tipo. En ocasiones habrá que multiplicar las necesidades de mantenimiento con el fin de compensar las pérdidas que se producen por los vómitos y las diarreas. Debemos complementar de manera adecuada las pérdidas de potasio y de glucosa y controlar los vómitos con el empleo de antieméticos y antiácidos. Habrá que controlar las infecciones bacterianas secundarias que se verán agravadas por la leucopenia (disminución de leucocitos) y la alteración de la mucosa intestinal que favorece la septicemia (infección). En ocasiones habrá que combinar varios antibióticos.

Habrá que hacer una transfusión de sangre si baja demasiado el hematocrito o de plasma si lo que baja mucho es la albúmina. El empleo de precursores de colonias de granulocitos tiene una utilidad discutible, se emplean para aumentar el número de leucocitos. Debemos prestar especial atención a poner el catéter de la manera más aséptica posible y revisarlo todos los días pues es una de las principales vías de infección.

Prevención

Vacunas: Cuando apareció la parvovirosis canina se usaron vacunas heterotípicas de la panleucopenia felina con escaso éxito; posteriormente se prepararon vacunas con el PVC-2 inactivado las que tampoco fueron eficaces. Las vacunas contra la parvovirosis canina pueden ser: 1. Muertas o inactivadas o 2. De virus vivo modificado (VVM). El uso de vacunas preparadas con VVM ha logrado disminuir el número de animales susceptibles y la mortalidad. Las vacunas a base de VVM potenciadas con **altos títulos** y de **bajo número de pasajes**, son ahora las vacunas de elección (*Smith-Carr et al, 1997*), (*Hoskins, 1997*), (*Tratado de Medicina Interna Veterinaria - Ettinger · Feldman, 6ta. Edición*).

CONCENTRACIÓN DE ANTIGENO DE PARVOVIRUS EN LAS VACUNAS MONOVALENTES QUE SE COMERCIALIZAN ACTUALMENTE EN COLOMBIA



Si no se aplica un esquema adecuado de vacunación se puede conferir una protección parcial lo que conduce a una infección subclínica con eliminación de virus infeccioso. La protección parcial sería debida a que la inmunidad local es débil y el virus se elimina por las heces sin causar enfermedad grave, ya que no se ha cortado totalmente el ciclo infeccioso del PVC-2. Las vacunas VVM se aplican generalmente a partir de las 4 a 6 semanas de vida del animal; las vacunas muertas pueden ser aplicadas a las 9 semanas de vida. Se recomienda vacunar a las hembras dos semanas antes de la monta.

Nuevos datos sobre la persistencia de anticuerpos maternos en cachorros, conllevan a la recomendación de aplicar la última dosis de vacuna contra parvovirus terminando la semana 16 de vida del cachorro o más (*Guías de vacunación WSAVA para Latinoamérica, 2020*); lo cual indica que como mínimo en el calendario de primoinmunización, se deben colocar cuatro dosis de vacuna que contengan antígeno de parvovirus.

MOQUILLO CANINO

Descripción

El virus del moquillo canino (CDV) es un patógeno viral altamente contagioso de distribución mundial que puede causar enfermedades letales en perros y otros mamíferos. La diversidad genética se encuentra entre las cepas de referencia y los aislamientos de CDV, principalmente en la proteína hemaglutinina (H), la proteína de fusión (F) y la nucleoproteína (N), y esto puede estar asociado con la incidencia creciente del moquillo en los perros. Actualmente es considerada por como una de las enfermedades esenciales de "obligatoria" vacunación por la WSAVA y otras asociaciones en el mundo.

Historia

Los primeros antecedentes que se tienen del Distemper se remontan a España (1761), donde la enfermedad es mencionada por Gonzalo Argote de Molina, quien la consideraba como una importación hacia Europa, desde América del Sur.

Posteriormente, en Inglaterra (1809), Jenner hace la primera descripción. Muchos años después, Carré (1905), reproduce experimentalmente la enfermedad y sostiene que es producida por un virus. Más tarde, *Puntoni* (1923) y *Laidlow* (1926), señalaron el modo de luchar contra esta afección mediante la inoculación preventiva.

Desde esas épocas lejanas hasta nuestros días, el virus de Carré, repartido en todas las latitudes, ha significado una de las patologías más frecuentes y serias en la especie canina. Actualmente recibe diferentes denominaciones en los diversos idiomas. Hundestaube (alemán) Maladie de Carré (francés), Dog Distemper (inglés), Cimurro (italiano), Moquillo canino (español) y Esgana (portugués).

Dos investigaciones adelantadas en Colombia (Ruíz-Saenz J. et al 2014 y Barato P. et al. 2015) reportan que dos nuevas cepas de moquillo canino están circulando por lo menos en el Valle de Aburrá en Antioquia y en la ciudad de Bogotá; las cuales se denominaron respectivamente Sur América 3 y Sur América 4.

Agente etiológico

El moquillo canino es causado por un Morbillivirus de la familia Paramyxoviridae. En ésta familia encontramos a los virus del sarampión, peste bovina, peste de los pequeños rumiantes, distemper focino y Morbillivirus de los cetáceos.

El virus del moquillo canino (VMC) es relativamente grande y contiene una cadena simple de RNA y está rodeado por una envoltura de lipoproteínas derivadas de las glicoproteínas virales que se pueden incorporar a las membranas celulares. Este tipo de virus codifican proteínas capaces de integrarse en la membrana celular, hacen que las células infectadas sean susceptibles a daño por citólisis de mediación inmunitaria. Posee además las proteínas H y F que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes.

A pesar de existir algunas diferencias antigénicas entre cepas del VMC demostradas por pruebas serológicas se acepta generalmente que existe un solo serotipo. Algunas cepas son apenas virulentas y por lo general inducen infecciones no evidentes, por otro lado ciertas cepas como la Snyder Hill, la A75/17, y la R52 son altamente virulentas y neurotrópicas: mientras que la primera causa polioencefalomielitis, las dos últimas provocan desmielinización. Otras cepas son más viscerotrópicas y promueven una enfermedad debilitante con alta mortalidad pero con una menor frecuencia de encefalitis.

El VMC es susceptible a la luz ultravioleta, al calor y la sequedad y se destruye por temperaturas de 50 a 60°C por 30 minutos. En climas calientes el VMC no permanece en las perreras después de eliminar a los perros infectados, sin embargo puede sobrevivir por lo menos una hora a 37°C, tres horas en tejidos a una temperatura de 20°C y 20 minutos por lo menos en exudados. En ambientes próximos al congelamiento (0 – 4°C) sobrevive en el ambiente por semanas, a –65°C puede sobrevivir hasta por 7 años.

Permanece viable en un pH entre 4.5 y 9. Es susceptible a la acción del éter y cloroformo, solución de formalina diluida (<0.5%), fenol (0.75%) y cuaternarios de amonio al 0.3% por ser un virus envuelto. Los procedimientos rutinarios de desinfección suelen ser eficaces para destruir al VMC.

Patogénesis

Cuando el animal se presenta con la sintomatología clínica de la fase aguda, ya han pasado entre 1 y 2 semanas como mínimo, desde que el animal ha estado expuesto por primera vez al virus, por lo tanto es imperativo de acuerdo a los síntomas predominantes, intentar ubicar el lugar en donde pueda encontrarse el virus dentro del organismo, para poder identificarlo; si es factible, con los estudios directos de diagnóstico. La ruta más importante de transmisión es a través de aerosoles de secreciones respiratorias. La eliminación del virus comienza aproximadamente 7 días post-infección.

La inhalación de virus produce la infección de los macrófagos del tracto respiratorio. El virus se disemina primero a los nódulos linfáticos locales y en 7 días a todos los tejidos linfáticos. Entre 3-6 días post-infección se eleva la temperatura coincidiendo con la aparición de interferón circulante.

Durante la 2^{da} y 3^{ra} semana post-infección, se inicia una fuerte respuesta inmune humoral y celular, y los perros pueden recuperarse alrededor del día 14 postinfección sin signos clínicos posteriores; o bien desarrollan una débil respuesta inmune y presentan enfermedad aguda o subaguda. En perros que fallan en recuperarse temprano, los linfocitos y macrófagos transportan el virus a la superficie de los epitelios de los tractos digestivo, respiratorio y urogenital y al sistema nervioso central (SNC). Los signos clínicos aparecen generalmente con el segundo pico febril.

Las cepas virales que inducen infección aguda fatal afectan predominantemente la sustancia gris del SNC y provocan destrucción neuronal. A las tres semanas post-infección los perros o han muerto o se han recuperado totalmente. Las cepas virales que causan una enfermedad más suave afectan la sustancia blanca del SNC causando desmielinización. La

recuperación o la muerte pueden darse en dos o tres meses. Es posible la presencia de signos nerviosos sin otros signos previos de enfermedad generalizada.

Después de una aparición retardada de la respuesta inmune celular o humoral, el virus puede desaparecer de los tejidos linfáticos y epitelios pero puede persistir en el SNC o en las almohadillas plantares.

Moquillo

Enfermedad sistémica producida por el virus del moquillo canino. El virus infecta distintas especies de carnívoros (zorrillos, felinos, mustélidos, etc.) y de mamíferos marinos. Es más frecuente en animales jóvenes, aunque se puede presentar en perros adultos y geriátricos.

Tratamiento
Se pueden administrar antibióticos, fluidoterapia, complejo vitamínico B, antiinflamatorios y anticonvulsivos.

Control y prevención

- Las vacunas están incluidas en todos los protocolos de vacunación.
- Son clausuradas.
- Se combinan con otros agentes.

Signos clínicos

Dependen de la cepa y dosis de virus, la respuesta inmunitaria, la edad y la presencia de infecciones intercurrentes. Dependiendo de la respuesta inmunitaria se pueden producir tres situaciones:

1. **Títulos elevados de Ac:** eliminan la infección sin desarrollo de signos clínicos.
2. **Títulos bajos de Ac:** pero adecuada respuesta inmunitaria celular: eliminan lentamente la infección, muestran cuadros leves y se recuperan.
3. **Fracaso de la respuesta inmunitaria:** desarrollan un cuadro sistémico grave y a veces mortalidad.

Cuadro clínico sistémico

SIGNOS INESPECÍFICOS Y RESPIRATORIOS	SIGNOS DIGESTIVOS
<p>Fiebre, anorexia, depresión, leucopenia, conjuntivitis y cuadro respiratorio progresivo por complicación bacteriana secundaria.</p>	<p>Períodos de disminución del color y consistencia de las heces.</p>
SIGNOS NEUROLÓGICOS	SIGNOS EGIUMENTARIOS
<p>Son diferentes en función del área del SNC afectada. Entre los más característicos destacan: movimientos involuntarios de grupos musculares en cabeza u extremidades, paresia, disminución sensorial.</p>	<p>Hipoplasia del esmalte</p> <p>Hiperqueratosis en almohadillas plantares y trufa, impétigo y an infecciones parodontales, hipoplasia del esmalte distal.</p>

Presentación clínica

La infección por el virus del distemper canino se presenta como una enfermedad multisistémica potencialmente fatal que puede involucrar al SNC. Los perros pueden desarrollar una infección clínica o subclínica. Se piensa que la mayoría de las infecciones de CDV son subclínicas o agudas leves, y que no requieren tratamiento. La infección clínica se manifiesta de tres formas: aguda, subaguda y crónica.

Aguda: Es la forma más común. El período de incubación (desde la infección hasta la aparición de signos clínicos) normalmente es de 7 a 14 días. Entre los 3 a 7 días, se presenta fiebre y leucopenia que casi siempre pasan inadvertidas. La fiebre disminuye durante algunos días hasta que se desarrolla una segunda fase febril, que normalmente va acompañada de conjuntivitis, rinitis y anorexia. Los signos gastrointestinales y respiratorios como tos, diarrea, vómitos, anorexia, deshidratación y pérdida de peso pueden seguir a continuación. Las infecciones bacterianas secundarias a menudo complican este cuadro.

Subaguda: Los signos del SNC pueden desarrollarse a partir de la enfermedad sistémica como una encéfalo mielititis aguda. La presentación neurológica incluye:

1. Contracciones bruscas involuntarias localizadas de un músculo o grupo de músculos.
2. Paresia o parálisis que comienzan a menudo en miembros posteriores (ataxia).
3. Convulsiones, sialorrea, movimientos masticatorios, pedaleo de los miembros, micción involuntaria y/o defecación.
4. Hiperestesia, vocalización, reacciones de miedo.
5. Ceguera.

Dependiendo de la severidad de la infección, todos o ninguno de los signos neurológicos pueden ser evidentes.

Después de la recuperación del distemper agudo o de una presentación inaparente, los trastornos neurológicos pueden tardar en presentarse algunas semanas o hasta meses. Pueden verse hiperqueratosis en las almohadillas plantares (Hard Pad Disease) y en la nariz.

Crónica: Se han reconocido dos formas crónicas en perros adultos. La primera se presenta a consecuencia de un proceso inmunomediado que produce una encefalitis multifocal (*Multi Distemper Encephalomyelitis*) que progresa lentamente. Esta forma normalmente ocurre en los perros de 4 a 8 años. Se presenta con debilidad en miembros posteriores, falta de respuesta a la amenaza, parálisis y temblores de la cabeza. La recuperación de este tipo de infección CDV es posible.

La encefalitis crónica del perro viejo (Old Dog Encephalitis) es un desorden progresivo que afecta usualmente a perros mayores de 6 años. Se presenta con ataxia, movimientos en círculo, presión de la cabeza contra objetos y cambios en la personalidad (no hay respuesta a estímulos externos o no reconoce a los dueños).

La persistencia del virus en el SNC produce una reacción inflamatoria, instalándose una encefalitis crónica. Estos animales no son infecciosos.

Diagnóstico

Hematología: En casos agudos la linfopenia (común en la 1^{ra} semana) y la trombocitopenia (menos común) son anormalidades que se presentan en forma habitual. Puede presentarse además monocitosis. Otros cambios dependen de los órganos afectados y de la presencia o no, de infección bacteriana secundaria. También en los casos agudos, algunas inclusiones virales intracitoplasmáticas, pueden ser vistas a veces dentro de linfocitos y eritrocitos circulantes durante el recuento del hemograma. En casos subagudos o crónicos estas pruebas pueden resultar negativas, aunque no se deberá descartar la presencia del virus.

Serología: De todos los métodos de diagnóstico virológicos para el Distemper, el serodiagnóstico es el más utilizado por los veterinarios, si bien las pruebas son confiables, el problema se produce al interpretar los resultados.

Inmunofluorescencia indirecta (IFI): Con base en células infectadas y la prueba de ELISA con virus purificados. Si bien estas dos pruebas se usan habitualmente, en la primera existe la intervención de un operador para la interpretación de los resultados, lo que hace que una misma muestra pueda dar valores diferentes, en dos laboratorios distintos.

Seroconversión: La medición de anticuerpos séricos IgM (contra las proteínas del núcleo viral NP y P) y las IgG (contra los antígenos de la cápsula H y F), pueden ayudar en el diagnóstico de Distemper, pero la prueba no diferencia los anticuerpos pasivos maternos, los anticuerpos vacunales y los anticuerpos por infecciones subclínicas, de los anticuerpos que son producto de la enfermedad en cachorros, en animales previamente inmunizados y en los que han tenido contacto previamente con el virus.

La detección de anticuerpos neutralizantes, precipitantes o citotóxicos no es suficiente para el diagnóstico. Perros no vacunados, infectados en forma aguda pueden morir sin aparición de anticuerpos neutralizantes mientras que los infectados en forma subaguda o crónica, pueden tener niveles de anticuerpos comparables con los perros vacunados.

Test de ELISA (ImmunoComb® (inmunoenzimático, específico para anticuerpos caninos IgM o IgG). Los anticuerpos IgM permanecen en perros con distemper por 5 semanas a 3 meses post infección, dependiendo de la cepa del virus y de la respuesta del huésped. Los anticuerpos IgM en pacientes vacunados permanecen como máximo por 3 semanas en sangre periférica. La prueba de IgM positiva permite hacer el diagnóstico de la enfermedad si se descartan los anticuerpos vacunales. Los anticuerpos IgG pueden ser detectados por períodos más prolongados post vacunación (10 semanas), por lo que su determinación postvacunal permite verificar la eficacia de las vacunas disponibles. Los títulos de IgG también permanecen circulantes por más tiempo (6 meses) que los IgM. En los pacientes con distemper diagnosticado, la determinación seriada de IgG en suero permite hacer un seguimiento para evaluar la inmunocompetencia del paciente durante el curso de la enfermedad. La prueba de IgG distemper permite evaluar el pronóstico de la enfermedad y la eficacia de la vacunación. Las muestras adecuadas, para la determinación de IgM e IgG son sangre (suero o plasma), en tubos para perfil bioquímico o hemograma.

Detección de IgG - Títulos seriados de 2 muestras con 2 semanas de diferencia (los títulos únicos son de escaso valor), son de valor en perros que no han sido vacunados dentro del mes anterior, un aumento de cuatro veces o más, entre el suero de la fase aguda y la etapa convaleciente, es señal de una enfermedad activa.

Análisis serológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) (Encefalitis): Los signos neurológicos suelen aparecer entre 1 y 3 semanas, luego que el perro se ha recuperado de los signos gastrointestinales y/o respiratorios.

La determinación de anticuerpos específicos contra el virus en LCR es diagnóstico de encefalitis por Distemper.

En ausencia de trauma vascular, los anticuerpos específicos no son detectados en LCR, aún en animales previamente inmunizados.

Pueden haber falsos positivos, cuando en la toma de la muestra hay contaminación con sangre. No obstante si el título de la muestra de LCR es más alto que el del suero, se considera que esos anticuerpos se han producido localmente y demuestran una infección activa.

Puede diagnosticarse Distemper en forma presuntiva, si hay aumento de la concentración de proteínas en LCR, pleocitosis linfocitaria, y son detectados anticuerpos específicos en una muestra no contaminada con sangre periférica.

La inmunosupresión es frecuente durante la infección por Distemper, el título bajo de anticuerpos no puede eliminar la enfermedad y los animales mueren.

Los anticuerpos maternos pueden persistir durante 2 o 3 meses, los cuales dan resultados serológicos positivos, aunque no son indicativos de infección.

Cualquier anticuerpo anti-distemper encontrado en LCR es de gran valor para el diagnóstico definitivo de Distemper.

Diagnóstico definitivo

El diagnóstico definitivo requiere de la demostración de cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos eosinofílicos (Cuerpos de Lentz) por examen citológico (coloración de Shorr, Diff Quick), o por inmunofluorescencia directa de muestras citológicas o histopatológicas.

Los cuerpos de inclusión se pueden ver en eritrocitos y leucocitos, sin embargo estas inclusiones están presentes solo de 2 a 9 días luego de la infección, y no suelen estar presentes cuando los síntomas clínicos aparecen.

Los cuerpos de inclusión pueden ser más fácilmente visualizados en muestras de la costra flogística o de aspirados de médula ósea que en preparados de sangre periférica.

Las partículas virales pueden ser detectadas por anticuerpos fluorescentes (IFA) en células de las tonsilas, ganglios linfáticos, árbol respiratorio, hisopados conjuntivales, sedimento urinario y LCR de 5 a 21 días post infección. El test es específico, si da positivo, el perro tiene Moquillo.

La partícula viral puede ser encontrada en las células del LCR, en animales con signos neurológicos, en el 80% de los casos.

En raras ocasiones la vacunación reciente puede dar falsos positivos. Más de una muestra puede ser necesaria para encontrar e identificar el virus, en casos subagudos o crónicos estas pruebas pueden resultar negativas, aunque no se descarta la presencia del virus. Da muchos falsos negativos.

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR): Esta prueba ya disponible en nuestro país, permite detectar la proteína (NP) del nucleocápside viral y puede resultar positiva aun cuando las pruebas de aislamiento y la Inmunocitoquímica no logren detectar al virus. Es un buen método para diagnóstico temprano en perros no vacunados recientemente.

La técnica consiste en tomar una porción clave del ARN viral y por medios enzimáticos multiplicarla de forma exponencial; si en una muestra hay una única molécula de ARN (indetectable por cualquier otro método), con esta reacción, luego de 20 pasos (en ciclos de 3 a 5 minutos cada uno), podemos obtener 1 millón de moléculas idénticas.

Comparadas con ésta tecnología, las pruebas tradicionales de identificación y detección de anticuerpos, son casi obsoletas; un resultado positivo de PCR nos indica, casi sin margen de error, que el ARN del agente está presente en el animal y si está el ARN, la infección es segura.

La sensibilidad de ésta prueba ha sido incrementada notablemente, por medio de la técnica de "nesting" (dos amplificaciones en secuencia, siendo la segunda para un segmento aún más específico de ARN del agente).

Una prueba de PCR puede detectar infecciones incluso al segundo día post-infección (no debemos esperar el tiempo necesario para que se produzca la seroconversión o respuesta inmune).

Es posible encontrar falsos positivos alrededor de 1 a 2 semanas luego de la vacunación. Un resultado positivo es un buen indicador de enfermedad, sin embargo un resultado negativo, no descarta Distemper, sobre todo si la muestra se toma en forma tardía durante el curso de la enfermedad, o sea cuando la presencia y eliminación del virus han disminuido.

Biopsia de piel: Un estudio reciente descubrió que el virus del Distemper canino puede ser encontrado en biopsias superficiales de 1 cm de piel normal del cuello dorsal, es una prueba ante-mortem fiable (sensible y específica). El efecto

de la vacunación en esta prueba, es incierto y probablemente sea menos confiable durante la fase neurológica avanzada de la enfermedad. Enviar la muestra-biopsia en formol.

Necropsia/histopatología: Se deben analizar muestras de bazo, amígdalas, ganglios linfáticos, estómago, duodeno, vejiga y cerebro, por histopatología e inmunohistoquímica, pues el Distemper puede localizarse en diferentes tejidos. Se puede diagnosticar con seguridad con un estudio histopatológico hecho por un patólogo calificado. Si el Moquillo es un problema poblacional y el diagnóstico definitivo no puede hacerse por otros métodos, una necropsia es una inversión que vale la pena realizar en un perro muerto sospechoso, con el objeto de establecer si el Distemper está presente o no, en dicha comunidad.

Tratamiento

No existen medicamentos antivirales específicos contra el virus del moquillo canino; por lo tanto el tratamiento es inespecífico. Se indica la terapia antibacteriana debido a la infección bacteriana secundaria especialmente del tracto respiratorio y digestivo. Ya que con frecuencia los perros con moquillo canino están deshidratados, la de administración de fluidos y electrolitos puede ser la terapia de mayor importancia.

El tratamiento de perros con signos neurológicos no es satisfactorio. Los sedantes y anticonvulsivantes pueden mejorar los signos clínicos pero no tienen efecto curativo. Sin embargo, los perros con signos nerviosos ocasionalmente se recuperan, y la mioclonía y la neuritis óptica avanzan con el tiempo. Si los signos nerviosos son progresivos, y el perro está recostado, se aconseja la eutanasia.

Prevención

La inmunización por vacunación controlada es la única forma efectiva de profilaxis para el moquillo canino actualmente. La inmunización activa con vacunas de Virus Vivo Modificado (VVM) induce una inmunidad duradera y es la que ha permitido tener al moquillo bajo control en los últimos 35 años o más.

Vacunas Atenuadas o a Virus Vivo Modificado:

La mayoría de las vacunas disponibles, son producidas por adaptación del virus a células aviares o a cultivos celulares de riñón de perro. Este último tipo de vacunas es muy efectivo, pues producen una inmunidad duradera.

Aunque las vacunas actuales son muy seguras, existen algunas consideraciones que se deben tener en cuenta. Las cepas virales adaptadas a células caninas inmunizan virtualmente al 100% de los perros susceptibles pero esporádicamente pueden producir encefalitis postvacunal en animales muy jóvenes (1/10.000 - 1/50.000 o menor) dependiendo como cada laboratorio manipule la cepa vacunal en el proceso de fabricación.

Por el contrario las cepas con origen en células aviares son más seguras, pero la respuesta inmune aparecerá 2 o 3 días después que la provocada por las cepas virales adaptadas a células caninas, requieren títulos vacunales más elevados y además podrían tener la desventaja que alguno de los animales susceptibles, no logre una inmunidad adecuada.

A veces nos encontraremos con esta sigla (TCID₅₀) (*Tissue culture infectious dose 50%*) o en castellano DICC₅₀ (*Dosis infectante cultivo celular 50%*), en el inserto y esto se refiere al título o carga viral del producto, o sea a la cantidad de partículas virales capaces de infectar al 50 % de las células que son desafiadas (Cultivo celular), y que están contenidas dentro del frasco de la vacuna. Esto último varía entre los diferentes productos entre 10^{2.5} (316 partículas virales por dosis) y 10^{5.0} (100.000 partículas virales por dosis), dependiendo del tipo de cepa que se use y es muy importante cuando se pretende evitar la neutralización de los anticuerpos maternos, a mayor concentración del antígeno contenido en la vacuna, mayores posibilidades de éxito en el esquema vacunal.

**CUADRO COMPARATIVO:
CONCENTRACIÓN DE AG VACUNAL POR DOSIS
Para las vacunas de **MOQUILLO** en Colombia**

FABRICANTE	CEPA	[Concentración de PV/Dosis]
PROCONVET/TECNOVAX 	Onderstepoort	$10^{5.0} = 100.000$
MSD (Nobivac)	Onderstepoort	$10^{5.0} = 100.000$
HIPRA (Hipradog)	Lederle	$10^{5.0} = 100.000$
MSD (Procyon)	Onderstepoort	$10^{4.2} = 15.849$
Zoetis (Vanguard)	Snyder Hill [†]	$10^{3.5} = 3.162$
CARVAL (Vibix)	Bio 11/A	$10^{3.1} = 1.251$
VIRBAC (Canigen)	Lederle	$10^{3.0} = 1.000$
BIO ZOO	Lederle	$10^{3.0} = 1.000$
Kyrovvet (Vencomax)	Rockborn [†]	$10^{2.5} = 316$
MERIAL (Recombitek)	N/A	N/A*

* En Europa MERIAL cambió la línea Recombitek a EURICAN con $10^{4.0}$

[†] Cepas adaptadas a células caninas



Vacunas recombinantes:

Con los avances tecnológicos, se están produciendo muchas vacunas recombinantes para proteger contra el Distemper canino, sin la necesidad de tener que correr los riesgos potenciales de las vacunas a VVM (encefalitis, retorno a la virulencia, inmunosupresión transitoria). Los virus portadores (Poxvirus del canario) son adecuados para usar en perros. Para desarrollar la inmunidad se utiliza material genético inserto del virus del Moquillo (proteínas F y H), que producen una inmunidad protectora. Aun cuando la inmunidad se puede asegurar con estos productos todavía es difícil igualar la eficiencia y duración de la vacunas a base de VVM; pero se espera que en el futuro inmediato, estas tecnologías lo logren y puedan dominar el mercado.

HEPATITIS INFECCIOSA CANINA

Descripción

La Hepatitis infecciosa canina (HIC) es una enfermedad altamente contagiosa y de amplia distribución mundial a menudo fatal que puede afectar a caninos domésticos y salvajes, El virus que la causa puede provocar la enfermedad en animales de todas las edades, pero es más común en animales jóvenes y animales no vacunados. La enfermedad se caracteriza principalmente por la generación de lesiones endoteliales a causa de la predilección del virus hacia estos tejidos y a la formación de complejos inmunes a causa de la respuesta de anticuerpos, afectando una gran cantidad de órganos, dando como resultado una amplia variedad de signos, lesiones y trastornos vasculares responsables de la aparición de varios cuadros clínicos que dificultan el diagnostico debido a esto es una enfermedad pobremente diagnosticada, al no existir un

tratamiento específico la medicina preventiva sigue siendo el método más eficaz para evitarla. Actualmente es considerada por como una de las enfermedades esenciales de “obligatoria” vacunación por la WSAVA y otras asociaciones en el mundo.

Historia

También conocida como enfermedad de Rubarth fue descrita por primera vez en zorros en 1947, mediante pruebas se descubrió que el agente causal era un virus, y se podía transmitir con facilidad a los perros, Carl Sen Rubarth propuso el nombre de hepatitis infecciosa canina y estableció el agente causal de la enfermedad. Los signos clínicos fueron observados por primera vez en criaderos de zorros rojos (*Vulpes vulpes*), y la enfermedad fue llamada encefalitis epizootica del zorro debido a los desórdenes neurológicos observados en animales afectados. HIC fue reportada pocos años después en perros y basado en el similar curso clínico y patológico, Rubarth sugirió un agente etiológico común entre las dos enfermedades (*Gavier-Widen et al., 2012*).

Agente etiológico

El agente causal de la HIC es un virus no envuelto, icosaédrico de doble cadena de ADN rodeado por una cápside de 252 capsómeros (*Williams y Barker, 2001; Greene, 2012; Wigton et al., 1976; Zuckerman et al., 1967*), conocido como Adenovirus Canino Tipo 1 (CAV-1), es un virus altamente resistente al medio ambiente y a muchos desinfectantes. Hospedadores del virus son cánidos: perro, zorro, lobo y coyote, que son los más receptivos; también lo pueden ser otras especies tales como mofetas y osos.

Patogenesis

HIC es caracterizada clínicamente por una enfermedad que puede pasar rápidamente de ser una enfermedad desapercibida a ser una enfermedad fatal. El AVC-1 tiene predilección por los tejidos endoteliales y hepáticos. En adición a la necrosis hepatocelular aguda, las severas hemorragias agudas son observadas en las superficies serosas, dentro de los linfonodos y el hígado, y raramente en el cerebro. La examinación física en la fase aguda de HIC revela incremento de la temperatura corporal y la respiración, linfadenopatía, y una diátesis hemorrágica que va del rango de petequias hasta sangrado fulminante (*Caudell et al., 2005*).

AVC-1 es eliminado en orina, saliva y heces, y la transmisión puede ser mediante contacto directo de perro a perro o el contacto con fómites contaminados tales como las manos o comederos contaminados (*Sykes, 2014*).

La infección inicial ocurre a través de la vía nasofaríngea, conjuntival u oro faríngea, después de la exposición de forma natural, el virus inicialmente se localiza y se replica en las tonsilas, donde es esparcido a los ganglios linfáticos regionales, y a través de los vasos linfáticos llega al torrente sanguíneo, y finalmente es diseminado a todo el cuerpo (*Hagan et al., 1988; Greene, 2012; Sykes, 2014*).

La principal vía de infección es la ingesta de orina, heces o saliva de perros infectados. La infección inicial se produce en las criptas amigdalinas y las placas de Peyer, seguida de viremia con infección de las células endoteliales de muchos tejidos. Los órganos diana principales son el hígado, riñón, bazo y pulmón (*Kah et al., 2007*).

La diseminación hematogénea se presenta durante un periodo de 4 a 8 días de viremia. El virus tiene un tropismo diferente para las células endoteliales, mesoteliales y parenquimatosas hepáticas. La predilección de infección endotelial es responsable de las lesiones patogénicas principales y de las secuelas de la coagulación intravascular diseminada (CID) (*Hoskins, 1993*).

El virus es absorbido primero por las amígdalas y en menor medida por las placas de Peyer en el intestino delgado. Se multiplican en aquellas durante las primeras 24-36 horas y se propagan a los ganglios linfáticos regionales del cuello y a continuación al torrente circulatorio por el conducto torácico. Desde el intestino delgado pasa a los ganglios linfáticos mesentéricos (*Christoph, 1981*).

La viremia y los primeros síntomas clínicos (fiebre, amigdalitis, apatía, leucopenia, hipertrofia de los ganglios linfáticos mandibulares) empiezan a los 3-5 días de la infección. La viremia y la leucopenia comienzan al mismo tiempo. El virus está presente en la médula ósea, adrenales, riñón, pulmón, bazo, hígado y, sobre todo en la linfa al 5^{to} día post infección (*Christoph, 1981*).

El virus ataca principalmente los endotelios capilares y las células de las paredes vasculares, y conduce a las lesiones regresivas y progresivas de los endotelios, alterando consecuentemente la permeabilidad y la circulación. En el hígado se producen primero lesiones regresivas y proliferativas de los endotelios capilares y las células de las paredes de las venas centrales e interlobulares. Las consecuencias son las siguientes: dilatación y relajación de los capilares con diátesis serosa en los espacios de Disse, aumento de la circulación linfática, edema de la pared de la vesícula, empeoramiento del aporte de oxígeno con degeneración central de las células hepáticas y disociación de las trabéculas de las mismas (*Christoph, 1981*).

La deficiencia de los fermentos de la coagulación a causa de dichas lesiones, la trombocitopenia y las alteraciones capilares originadas por el virus, pueden ocasionar hemorragias en las mucosas, órganos internos y cavidades corporales. Las lesiones renales empiezan afectando igualmente las células de las paredes de los capilares glomerulares y del espacio intersticial, y producen fenómenos de degeneración más o menos patentes en los epitelios tubulares (*Christoph, 1981*).

A partir del quinto día se observan a veces pequeños foquitos inflamatorios intersticiales, que dan lugar a una ligera proteinuria transitoria. El mecanismo de la opacidad corneal lechosa, casi siempre unilateral, que aparece en la convalecencia en el 20% de los casos agudos, aproximadamente, es alérgico. La iridociclitis aguda no desaparece entonces, sino que el virus persiste en la úvea anterior. Los anticuerpos formados localmente en la región límbica y en la úvea reaccionan con el antígeno vírico celular y provocan una respuesta local de hipersensibilidad del tipo del fenómeno de Arthus. El suero y el humor acuoso se difunden en el estroma de la córnea y originan la opacidad a consecuencia de las lesiones endoteliales (*Christoph, 1981*).

Subsecuentemente ocurre la infección de los hepatocitos y las células endoteliales dentro de una variedad de tejidos, tales como los pulmones, hígado, riñones, bazo y el ojo resultando en hemorragias, necrosis e inflamación. El virus se replica dentro del núcleo de las células hospederas. Los viriones son liberados por lisis celular, lo cual conlleva a daño tisular y coagulación intravascular diseminada (CID). Dentro del hígado, el virus inicialmente infecta las células de Kupfer y después se esparce a los hepatocitos (*Sykes, 2014*).

La viremia, que pasados los 4 a 8 días post-infección, resulta en una rápida diseminación del virus a otros tejidos y secreciones corporales, incluidas la saliva, la orina y las heces. Las células del parénquima hepático, riñón, ojo y las células vasculares endoteliales de muchos tejidos incluidos el sistema nervioso central (SNC) son los objetivos primarios del daño y localización del virus (*Greene, 2012; Hagan et al., 1988; Williams y Barker, 2001; Wigton, et al., 1976*).

La hepatitis aguda obtenida es acompañada por hemorragias y coagulación intravascular diseminada, esta es la presentación más común. En casos convalecientes, una reacción ocular que involucra complejos de antígeno- anticuerpo produce edema corneal y uveítis anterior (a esta característica se le conoce como “ojo azul”) y nefritis intersticial multifocal (*Caudell et al, 2005*).

Los viriones se ensamblan dentro del núcleo celular y forman cuerpos de inclusión intranucleares que pueden llegar a ocupar el núcleo entero. Los virus son liberados por lisis celular. La mayoría de los perros infectados se muestran asintomáticos o padecen de tonsilitis leve. Los animales que muestran signos clínicos presentan fiebre, linfadenopatía, dolor abdominal, ictericia, uveítis anterior, o petequias lo que puede indicar coagulación intravascular diseminada (*Wong, Marche y Simko, 2012*).

Los efectos virales citotóxicos producen daño celular inicial en órganos parenquimatosos. El daño hepático inicial se presenta durante el principio de la viremia y se caracteriza por necrosis centrolobulillar, que si es lo suficientemente difusa llega a producir la muerte. Si existe un título de anticuerpos suficientes para neutralizar el virus el daño hepático se reduce y se presenta curación con regeneración. Es posible el desarrollo de infección leve o no aparente en perros con altos títulos de anticuerpos neutralizantes. Los perros parcialmente inmunes pueden desarrollar enfermedad hepática progresiva que culmina en fibrosis hepática y cirrosis (*Hoskins, 1993*).

Estudios infectivos, en perros indican que la infección inicial se origina por la vía oro-faríngea, originando una viremia con distribución a las vísceras y sistema nervioso central (SNC). El virus se ha aislado de sangre, bazo, cordón espinal, y cerebro de zorros infectados con AVC-1 (*Williams y Barker, 2001*).

Durante varios días después de la infección y hasta que los anticuerpos aparecen en la circulación, es causado daño tisular debido a la citolisis por la replicación del virus. La predilección de AVC-1 por las células endoteliales, resulta en citolisis y daño vascular con hemorragias petequiales y equimóticas. Los principales procesos patológicos en el sistema vascular es uno inducido por el virus, la CID. Se presentan cambios hemostáticos severos, incluyendo trombocitopenia, actividad plaquetaria alterada, tiempos prolongados de protrombina, depresión de actividad del factor VIII, aumento en los productos de degradación de fibrina-fibrinógeno ocurren en HIC (*Hagan et al., 1988*).

Si el daño viral directo al hígado es suficiente, la necrosis hepática aguda puede resultar en una severa enfermedad o incluso la muerte. También puede ocurrir daño agudo al glomérulo renal (*Hagan et al., 1988*).

Después de que los anticuerpos aparecen (alrededor de 7 días post-infección) el virus es eliminado de la circulación, pero pueden persistir virus infectantes dentro de algunos tejidos tales como los túbulos renales durante varios meses, eliminando virus infectantes en la orina. Durante el proceso de la remoción del virus, pueden generarse complejos inmunes de antígenos y anticuerpos en el suero o en los tejidos de riñón y/u ojos. La glomerulonefritis por complejos inmunes consiste en el depósito de IgG, IgM, C3, y antígeno viral, aparecen de 5 a 10 días post-infección y persisten por un periodo de hasta 40 días (*Hagan et al., 1988*).

Puede desarrollarse glomerulonefritis durante la fase virémica inicial de la infección por AVC-1, como resultado de la necrosis de la célula endotelial glomerular, daño vascular y microtrombosis.

El acumulo glomerular de complejos inmunes viene después del incremento de anticuerpos neutralizantes. Dos semanas después de la infección, el virus persiste solo en el epitelio tubular renal en donde produce una nefritis intersticial de bajo grado y viruria (*Hoskins, 1993*).

Aproximadamente del día 1 al 7 post infección ocurre la viremia de HIC con la localización del virus en el tejido ocular. Del día 4 al día 12 aproximadamente, ocurre una iridociclitis primaria, el virus no persiste o los anticuerpos no llegan hasta las células sensibilizadas, dándose la resolución de la iridociclitis primaria sin secuelas. O del día 7 al día 28 aproximadamente, ocurre una resolución parcial de la iridociclitis primaria, el virus persiste en la úvea anterior; se producen localmente anticuerpos en iris y región límbica que reaccionan con las células asociadas de los antígenos virales e inicia la respuesta focal de hipersensibilidad del tipo Arthus (*Carmichael, 1964*).

El incremento de la permeabilidad vascular permite la difusión de anticuerpos séricos en el interior de la úvea, cornea y humor acuoso, si ocurre suficiente daño a los vasos del limbo y al endotelio corneal, el suero y el humor acuoso penetran dentro del estroma corneal causando edema y nubosidad del ojo ("ojo azul"). Las reacciones corneales e iridales se resuelven espontáneamente sin aparentes secuelas (*Carmichael, 1964*).

Las lesiones oculares asociadas con HIC han sido reconocidas desde la descripción clásica de la enfermedad por Rubarth. Aparece la queratouveítis, la cual es una manifestación de hipersensibilidad tipo III o Arthus-type, desarrollada (*Hagan et al., 1988*).

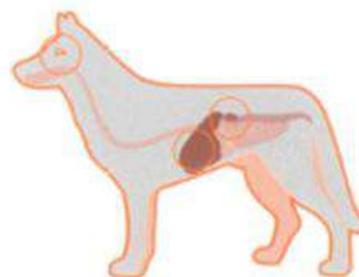
Perros inoculados por vía intravenosa con adenovirus canino tipo 1 atenuado desarrollaron inflamación del segmento anterior del ojo y edema corneal. Durante la etapa de la uveítis anterior leve, el virus fue aislado del humor acuoso, y por microscopía electrónica, se encontró que la replicación viral en las células endoteliales de la córnea. Más tarde, en la etapa de la uveítis anterior grave con edema corneal, no fue aislado ni encontrado el virus en el humor acuoso y no se encontraron células que contuvieran virus intranucleares (replicación). En esta etapa, muchas células inflamatorias habían infiltrado en la cámara anterior y contenían numerosas unidades virales agregadas a la membrana (complejos antígeno-anticuerpo) (*Aguirre et al., 1975*).

Hepatitis infecciosa canina

Enfermedad sistémica producida por el adenovirus canino tipo 1. Actualmente la enfermedad es muy poco frecuente.

Transmisión

El virus ingresa por vía oronasal. Los animales infectados eliminan virus a través de saliva, orina y heces entre 10-15 días posinfección aunque la eliminación a través de orina puede prolongarse hasta 6-9 meses posinfección.



Signos clínicos

La enfermedad se caracteriza por:

- Hepatitis (aguda o leve).
- Nefritis intersticial.
- Uveítis.

Otros signos

- Hipertrófia de nódulos linfáticos superficiales.
- Diarrea.
- Depresión.
- Edema subcutáneo.
- Hemorragias.
- Signos nerviosos.

La uveítis ("ojo azul") suele aparecer después de una infección subclínica, pero también puede aparecer tras la recuperación y no deja secuelas.

Tratamiento

Basado en fluidoterapia y antibioterapia (para reducir complicaciones secundarias).

Control y prevención

Las vacunas son vivas modificadas y multivalentes. Se incluyen en todos los protocolos de vacunación.

Los complejos antígeno-anticuerpo fagocitados estaban presentes en las áreas de más prominente destrucción endotelial. En la periferia de los principales sitios de lesión, las células inflamatorias habían disecado el endotelio de la membrana de Descemet. Después de la recuperación de la enfermedad una capa de células endoteliales intactas se encontró presente (Aguirre et al., 1975).

La localización ocular de CAV-1 produce uveítis anterior leve en 20% de los perros infectados de manera natural y en menos del 1% en perros que recibieron vacunas de virus vivo modificado subcutáneo. Puede desarrollarse inflamación de la úvea, cámara anterior y cornea una semana después de la infección, momento en el cual se incrementan los niveles de anticuerpos neutralizantes. Se desarrolla edema corneal después de la rotura de epitelio corneal por mediadores de inflamación asociada a complejos inmunes (Hoskins, 1993).

En general los cambios oculares son auto limitantes y se resuelven 21 días después de la infección o vacunación. Los signos leves de infección ocular incluyen blefarospasmo, epifora y edema corneal. En casos graves, se desarrolla cicatrización permanente del segmento anterior, glaucoma, *ptisis bulbi*, o queratococo (Hoskins, 1993).

La base inmunológica para la uveítis anterior con la opacidad de la córnea resultante después de la recuperación de la hepatitis infecciosa canina, está caracterizada patológicamente por una hipersensibilidad de Arthus-type; además de reacciones ocurridas solo cuando el antígeno viral y los anticuerpos específicos se presentan concurrentemente en los tejidos del ojo (Carmichael, 1965).

El daño celular inicial en el hígado, el riñón y el ojo están relacionados con los efectos citotóxicos del virus. Una respuesta suficiente de anticuerpo alrededor del día 7 post-infección elimina al virus de la sangre e hígado y restringe el avance del daño hepático (Greene, 2012).

Un incremento en los anticuerpos neutralizantes aproximadamente a los 7 días post infección está asociado con la deposición de complejos inmunes circulantes y proteinuria transitoria. AVC-1 no es detectado en los glomérulos después de 14 días post-infección. Sin embargo este persiste en el epitelio renal tubular. La localización tubular del virus está asociada primariamente con la viruria, y solo es notada una proteinuria transitoria. Una nefritis intersticial focal leve es encontrada en perros recuperados, sin embargo, diferente a la enfermedad del hígado, existe evidencia de que la enfermedad renal crónica progresiva resulta de HIC que no pudo ser encontrada (Greene, 2012).

El nublamiento difuso de la córnea (edema corneal u “ojo azul”) de aparición repentina y usualmente transitoria y que va acompañado de uveítis anterior, puede ser atribuido a la infección natural AVC-1, o al uso de vacunas con virus vivo modificado (VVM). Es ahora reconocido que esta querato-uveítis es una manifestación de hipersensibilidad tipo III en la cual resulta la formación de complejos inmunes por la liberación de los virus, especialmente de las células endoteliales corneales, provocando por lo tanto daño endotelial y edema corneal (Curtis y Barnet, 1983).

Se desarrolla una severa uveítis anterior y edema corneal alrededor de 7 días post-infección, un periodo correspondiente a un aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes. La deposición de complejos inmunes con complementos de fijación resulta quimiotaxis de células inflamatorias dentro de la cámara anterior del ojo y daño endotelial corneal extensivo. Provocando disrupción del endotelio intacto de la córnea, lo cual sirve como una bomba de fluido desde la córnea hacia la cámara anterior del ojo, lo que causa acumulación de fluido edematoso dentro el estroma corneal (Greene, 2012).

La uveítis y el edema son usualmente auto-limitantes a menos que ocurran complicaciones adicionales o destrucción endotelial masiva. La restauración del edema corneal coincide con la regeneración endotelial y la restauración del gradiente hidrostático entre el estroma corneal y el humor acuoso. La recuperación normal del ojo aparece usualmente a los 21 días post-infección. Si los cambios inflamatorios son lo suficientemente severos para bloquear el ángulo de filtración el incremento de la presión intraocular puede resultar en glaucoma e hidroftalmía (Greene, 2012).

Las complicaciones se asocian a menudo con la patogénesis de HIC. Los perros son más propensos a desarrollar pielonefritis bacteriana, como resultado del daño renal después de la infección por HIC. La coagulación intravascular diseminada, (CID)

es una complicación común en HIC, encabezada por una vasculitis lo que ofrece una explicación alternativa para las hemorragias en HIC, comienza en la fase temprana de la viremia de la enfermedad y puede ser desencadenada por el daño a las células endoteliales y la liberación de tromboplastina tisular y la exposición del colágeno adventicia, con la extensa activación del mecanismo de los factores de coagulación o por la incapacidad del hígado enfermo de remover los factores de coagulación activados (*Greene, 2012; Wigton et al., 1976*).

El mecanismo más probable por el que se genera CID en perros infectados con el virus de HIC es la disrupción endotelial, lo cual causa la liberación de tromboplastina tisular dentro del torrente sanguíneo, la adherencia plaquetaria en el sitio de la lesión, y la activación del mecanismo de coagulación intrínseco, así como el aumento de la activación del plasminógeno a plasmina (*Wigton et al., 1976*).

Sin embargo la causa de muerte en HIC es desconocida, el hígado es el sitio primario de daño viral. La insuficiencia hepática y la hepatoencefalopatía pueden resultar en un estado semicomatoso y la muerte. Algunos perros mueren tan súbitamente que no da tiempo a que ocurra la falla hepática debido al daño del hígado. La muerte en estos perros puede resultar del daño hacia el cerebro, pulmones, y otros órganos parenquimatosos vitales o del desarrollo de CID (*Greene, 2012*).

Presentación Clínica

Los síntomas oscilan entre signos muy leves y la muerte repentina.

Forma hiperaguda: (en cachorros jóvenes)

Los cachorros de menos de 3 semanas pueden manifestar de repente dolor en el abdomen y la muerte puede sobrevenir en pocas horas. La mayoría de los cachorros procedentes de fuentes fiables disfrutaban de una protección temporal heredada de la madre (perras madres debidamente vacunadas), de modo que esta forma de la enfermedad es hoy rara.

Forma aguda: (enfermedad clásica)

Los casos en una fase inicial llegan a la consulta del veterinario tan sólo con una letargia acusada. En la exploración, el veterinario observa que presentan temperatura elevada e inflamación de las amígdalas (amigdalitis), así como un intenso enrojecimiento de las mucosas e inflamación de los ganglios linfáticos situados debajo de la mandíbula. La amigdalitis aguda no es frecuente en los perros y debe levantar claras sospechas.

Este cuadro evoluciona con rapidez a vómitos y/o diarrea, que se acompañan de una pérdida completa del apetito; en algunos casos la luz intensa causa dolor.

El hígado aparece agrandado y doloroso a la palpación. A medida que la función del hígado se va alterando aparece ictericia y comienzan a sangrar las encías. Llegados a este punto, las mucosas adquieren un color pálido o amarillento (ictericia). El perro presenta los músculos del abdomen tensos y contraídos a causa del dolor y cerca de 1 de cada 5 (20%) animales afectados acaba muriendo. Los que sobreviven a la fase aguda se recuperan completamente, aunque pueden tardar muchas semanas en restablecerse.

Forma leve:

Algunos perros sólo presentan fiebre poco elevada y a veces diarrea, pero muestran los ganglios linfáticos inflamados.

Variantes:

El cuadro clínico es mucho menos variado que en el caso del moquillo. No obstante, muy de vez en cuando pueden aparecer convulsiones, lo que puede conducir erróneamente a un diagnóstico errado de moquillo.

No es infrecuente que un perro sufra simultáneamente una infección por el virus del moquillo y por el de la hepatitis vírica canina.

El **edema corneal** (que por el aspecto que da al ojo del animal suele recibir comúnmente el nombre de "ojo azul") es un trastorno que se observa en muchos de los perros que sufren la enfermedad, dependiendo de la cepa del virus. Aparece unos 10 días después de los primeros síntomas, durante la fase de recuperación. Está causado por la formación de edema en la superficie del ojo, que le da un aspecto turbio y azulado, y desaparece de manera espontánea, sin necesidad de tratamiento. Este puede ser el único síntoma de la enfermedad que percibe el propietario.

Diagnóstico

Clínico muy orientativo en casos agudos aunque más difícil en subagudos.

Histología: a través de biopsia hepática, es **fundamental para el diagnóstico** de la hepatitis crónica canina. La **gravedad** viene reflejada por la necro-inflamación (mínima, media moderada o grave), y la **cronicidad** refleja la extensión de la fibrosis (nula, media, moderada, grave o cirrosis).

Ecografía: se pueden observar **masas, microhepatía, anomalías venosas, y cambios biliares**, asociados muchos de ellos con alteraciones histopatológicas específicas. Sin embargo, las anomalías ecográficas hepáticas tienen **limitaciones importantes en la predicción de la enfermedad hepática subyacente**.

Laboratorio: la analítica mostrará **alteraciones del hemograma** (anemia, neutropenia, leucocitosis, trombocitopenia), **coagulopatía** (tiempo de coagulación aumentado, disminución plaquetaria, AT y factor IX, sobretodo en presencia de cirrosis), **alteraciones bioquímicas** (elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, hiperglobulinemia, proteinuria). **Pruebas de laboratorio directas:** aislamiento del virus o inmunofluorescencia, **indirectas:** inhibición de la hemaglutinina.

Tratamiento

Se trata de un tratamiento sintomático y de soporte: vigilar las hemorragias tras poner el catéter para la administración de fluidoterapia intravenosa para la cual emplearemos un tipo de suero que se conoce como ringer lactato (para recomponer las pérdidas de vómitos y diarrea). Suero glucosado para controlar la glucemia y en casos extremos realizaremos una transfusión sanguínea (esto sería un caso extremo y de necesidad ya que se trata de un tema complicado).

Además de la fluidoterapia emplearemos acidificantes y reguladores de la flora digestiva e intestinal.

Otro paso a seguir en el tratamiento es evitar la absorción de amoníaco ya sea por riñón o por el intestino para lo cual administraremos respectivamente ácido ascórbico o enemas.

Administrar protectores/regeneradores hepáticos es una recomendación dentro de la terapia de soporte.

Prevención

La hepatitis infecciosa canina causada por AVC-1 ha sido controlada eficientemente con el uso de vacunas y prácticamente eliminada de la población de perros domésticos debido a la vacunación. Aun se observan algunos casos de manera esporádica en perros que no fueron vacunados adecuadamente durante la etapa de cachorros (*Greene, 2012*). Los porcentajes de vacunación de perros y gatos en Latinoamérica según las últimas guías de la WSAVA (Marzo de 2020) para esta región, exceptuando a la rabia, llegan solo al 35% de población vacunada, lo cual tampoco es un indicativo definitivo de protección o inmunización adecuada.

Una parte de los cachorros se inmuniza pasivamente con el calostro. El periodo de supervivencia de los anticuerpos transferidos a ellos de esa forma es de 8,6 días, de tal manera que el título ha descendido lo suficiente a las 5-7 semanas para poder inmunizar activamente a los cachorros con éxito (*Christoph, 1981*).

La duración de la inmunidad pasiva adquirida en el cachorro es dependiente de la concentración de anticuerpos de la madre y es adquirida por los cachorros mediante el calostro (*Greene, 2012; Hagan et al., 1988*).

Los neonatos están protegidos contra infecciones adenovirales por los anticuerpos maternos, el nivel de estos generalmente empieza a decaer alrededor de la quinta a la séptima semana de edad. Vacunas de virus inactivado y de virus vivo modificado (VVM) están comercialmente disponibles. Las vacunas inactivadas no producen la enfermedad en perros, pero tienen que ser administradas frecuentemente para mantener títulos protectores. La inmunidad de por vida es producida por vacunas de VVM. La vacunación con VVM de CAV-1 está asociada con enfermedad ocular y renal, mientras que la vacunación con VVM de adenovirus canino tipo 2 (AVC-2) no lo está, pero en algunas ocasiones resulta en signos respiratorios leves (*Wong et al., 2012*).

Desde que las vacunas de VVM de AVC-2 son más seguras que las de VVM de AVC-1 y que se sabe producen protección cruzada contra AVC-1, estas vacunas son las más comúnmente usadas (*Wong et al., 2012*). Un ataque de la enfermedad confiere a los perros una inmunidad sólida y permanente. Sin embargo los animales inmunes pueden eliminar el virus en su orina durante largos periodos de tiempo (*Hagan et al., 1988*). El adenovirus es típicamente muy antigénico, y los

anticuerpos producidos por cadenas homologas pueden proveer de inmunidad (*Williams y Barker, 2001*).

En 1954 Cabasso y colaboradores reportaron la propagación exitosa del virus de la hepatitis canina *in vitro*. Esto llevó a la atenuación del virus en cultivos celulares e hizo posible el desarrollo de una efectiva vacuna de virus vivo (*Gocke et al, 1967*).

Se sabe que la inoculación con vacunas de virus vivo atenuado de AVC-1 induce reacciones adversas como nefritis intersticial y opacidad corneal. Por lo tanto, se desarrolló una vacuna que contiene AVC-2, un patógeno que causa traqueo bronquitis infecciosa (TBI) o Laringotraqueítis canina y que tiene las mismas características antigénicas que AVC-1, esta vacuna es usada por lo tanto para prevenir ambas infecciones (*Taguchi et al., 2011*).

Las vacunas de AVC-1 atenuadas producen opacidades pasajeras uni o bilaterales de la córnea y que el virus se excrete en la orina. De forma preferente se emplea la vacuna de AVC-2 de virus vivos atenuados, que proporciona protección cruzada contra las cepas de AVC-1, ya que tienen una tendencia muy pequeña a originar opacidades corneales o uveítis y el virus no se elimina por la orina (*Kahn et al., 2007*).

Al igual que otras virosis caninas importantes, la vacunación es la base de la prevención de la infección por AVC-1. Las vacunas más utilizadas frente al AVC tipo 1 emplean cepas de AVC-2, las cuales, mediante la producción de anticuerpos con reacción cruzada, proporcionarían una respuesta inmunitaria protectora sin las complicaciones, como el edema corneal, observadas a menudo tras la vacunación con vacunas que utilizan cepas de AVC-1. La duración de la inmunidad después de la inmunización con vacunas de VVM de AVC-2 es probablemente prolongada y se recomienda la revacunación cada 3 años después de una serie inicial sistémica con revacunación al año de edad (*Ettinger y Feldman, 2007*).

AVC-1 protege a los perros contra sí mismo y contra el AVC-2, y AVC-2 protege a los perros contra sí mismo y contra AVC-1. Consecuentemente hay vacunas disponibles que protegen a los perros contra ambos tipos de adenovirus canino (*Hagan et al., 1988*).

Las vacunas inactivas de AVC-1 y AVC-2 no fueron comercializadas durante mucho tiempo debido a que su eficacia era inferior que los productos de VVM y requerían de adyuvantes mismos que las hacían alergénicas. Las vacunas de VVM de AVC-1 ofrecían una protección inmune sólida, pero las reacciones post- vacúnales fueron la preocupación. Una desventaja potencial era que los virus de las vacunas de AVC-1 atenuadas se localizaban en el riñón y causaban nefritis intersticial subclínica leve y la eliminación persistente del virus vacunal. Fue necesario incrementar los pasajes del virus en cultivos celulares, para reducir la prevalencia de la eliminación del virus en la orina (*Greene, 2012; Sykes, 2014*).

AVC-1 ha sido atenuado mediante transferencias en perros, hurones y cultivos de riñones de cerdo. Algunas cepas de vacunas atenuadas de AVC-1 pueden causar opacidad corneal y uveítis con problemas persistentes de queratitis intersticial, edema corneal y glaucoma secundario. Para superar estos efectos adversos, muchas vacunas comerciales ahora contienen una cepa atenuada de AVC-2 en lugar de AVC-1 para proteger contra HIC, (*Hagan et al., 1988*).

Las vacunas vivas modificadas de AVC-2 raramente, y si alguna vez, produce enfermedad renal u ocular cuando es administrada por las rutas que se practican (intramuscular, intranasal, subcutánea), sin embargo el virus vacunal puede localizarse y ser eliminado por las vías respiratorias altas (*Greene, 2012*).

La vida media de los anticuerpos contra CAV-1 es de 8.6 días. La inmunización contra HIC es exitosa cuando los títulos de anticuerpos derivados de la madre disminuyen por debajo de 100, lo cual puede ocurrir al inicio de la 5^{ta} a 7^{ma} semana de edad. El nivel de los anticuerpos derivados de la madre para HIC en el cachorro neonato descienden a concentraciones insignificantes alrededor de la semana 14 a 16 (*Greene, 2012*).

Debido a que las vacunas de adenovirus son administradas en cachorros con una inmunidad materna desconocida contra HIC o distemper canino (DC), estas deberían ser administradas cuando los cachorros cumplan de 8 a 10 semanas de nacidos, y una vez más 4 semanas después (*Hagan et al., 1988*).

Los perros son adecuadamente protegidos contra infecciones por AVC-1 por los títulos de anticuerpos heterótipos producidos cuando se usan vacunas contra AVC-2; sin embargo la respuesta de anticuerpos homotípicos es usualmente mejor (Greene, 2012).

Las vacunas parenterales de virus vivo modificado de AVC-2 se han convertido en el pilar de la protección contra infecciones virulentas de AVC -1. El bajo rango de complicaciones post-vacunales y la adecuada protección heteróloga ofrece grandes ventajas. Las vacunas de AVC-2 son administradas vía parenteral cuando se tiene la intención de proteger contra HIC, y existen las preparaciones intranasales para prevenir infecciones respiratorias (Greene, 2012).

El esquema de vacunación recomendado con cualquier vacuna para la protección contra HIC involucra por lo menos cuatro dosis, administradas con intervalos de 2 a 3 semanas; a partir de la 8^{va} semana y la última al final de la semana 16^{va} de edad. La vacunación más temprana y más frecuente será recomendada en áreas de alta prevalencia. Las infecciones esporádicas de HIC serán notadas en cachorros con sus vacunaciones retrasadas. La infección nunca ha sido reportada en animales adultos que fueron protegidos adecuadamente durante cachorros. La vacuna puede ser administrada cada 3 años. La vacunación anual, fue practicada en el pasado, pero no es requerida debido a la fuerte y larga duración que confieren las vacunas de virus vivo modificado (Greene, 2012; Sykes, 2014).

**CUADRO COMPARATIVO:
CONCENTRACIÓN DE AG VACUNAL POR DOSIS
Para las vacunas de HEPATITIS CANINA (CAV-1) en Colombia**

FABRICANTE	CEPA	[Concentración de PV/Dosis]
MERIAL (Recombitek)	Toronto	$10^{4.3} = \geq 19.953$
MSD (Procyon)		$10^{4.2} = \geq 15.849$
HIPRA (Hipradog)	Manhattan	$10^{4.0} = \geq 10.000$
MSD (Nobivac)	Manhattan	$10^{4.0} = \geq 10.000$
VIRBAC (Canigen)	Manhattan	$10^{4.0} = \geq 10.000$
Zoetis (Vanguard)	Manhattan	$10^{3.4} = \geq 2.512$
CARVAL (Vibix)	Bio 13	$10^{3.6} = \geq 3.981$
PROCONVET/TECNOVAX 	ATCC VR293	$10^{3.0} = \geq 1.000$
BIO ZOO	Manhattan	$10^{3.0} = \geq 1.000$
Kyrovvet (Vencomax)		$10^{2.5} = \geq 316$



CERTIFICADO DE CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO

TECNOVAX[®]

FECHA DE PRODUCCIÓN: 03/2016
 FECHA DE VENCIMIENTO: 09/2017
 PRESENTACIÓN: X 1 Ds. 780 FRASCOS
 CANTIDAD DE DOSIS: 780

CONTINENTE:	1625
PRODUCTO:	PROVIDEAN VIRATEC S
SERIE:	200

Fracción Diluyente				
ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	Nº ANÁLISIS	POE Nº
ASPECTO	Líquido incoloro	Cumple	N/A	Inspección Visual
VOLUMEN	1,00 ml - 1,20 ml	1,07 ml	2368	CC-01-67
ESTERILIDAD	Estéril	Cumple	A3663	CC-01-03

Fracción Liofilizada				
ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	Nº ANÁLISIS	POE Nº
ASPECTO	Pastilla liofilizada amarillenta	Cumple	N/A	Inspección Visual
HUMEDAD	≤ 3%	2,29%	188	CC-01-49

Producto Terminado				
ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	Nº ANÁLISIS	POE Nº
ASPECTO VACUNA RECONSTITUIDA	Líquido color rojizo	Cumple	N/A	Inspección Visual
ESTERILIDAD	Estéril	Cumple	A3720	CC-01-03
INOCUIDAD	Inocua	Cumple	354	CC-01-33
SEGURIDAD	Segura	Cumple	354	CC-01-33
VOLUMEN	1,00 ml - 1,20 ml	1,07 ml	2008	CC-01-67
pH	7,40 - 7,80	7,43	6673	CC-01-02
TITULACIÓN CAV	$\geq 10^9$ DICT _{50%} /ml	$10^{8,9}$ DICT _{50%} /ml	360	CC 01-149
TITULACIÓN DCV	$\geq 10^4$ DICT _{50%} /ml	$10^{4,7}$ DICT _{50%} /ml	794	CC-01-150
TITULACIÓN PIC	$\geq 10^5$ DICT _{50%} /ml	$10^{5,9}$ DICT _{50%} /ml	721	CC-01-152
TITULACIÓN PVC	$\geq 10^{6,5}$ DICT _{50%} /ml	$10^{6,8}$ DICT _{50%} /ml	542	CC-01-148

APROBADO POR

 Lic. Celeste Marin
 Jefe de Control de Calidad
 Tecnovax S.A.
 DEPARTAMENTO DE CALIDAD

APROBADO POR

 Dra. Marcela Quejadas
 Responsable Técnica
 M. N. T. P. O.
 TECNNOVAX S.A.
 DIRECTOR TÉCNICO

Producto Terminado				
ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	Nº ANÁLISIS	POE Nº
ASPECTO VACUNA RECONSTITUIDA	Líquido color rojizo	Cumple	N/A	Inspección Visual
ESTERILIDAD	Estéril	Cumple	A3720	CC-01-03
INOCUIDAD	Inocua	Cumple	354	CC-01-33
SEGURIDAD	Segura	Cumple	354	CC-01-33
VOLUMEN	1,00 ml - 1,20 ml	1,07 ml	2368	CC-01-67
pH	7,40 - 7,80	7,43	6673	CC-01-02
TITULACIÓN CAV	$\geq 10^9$ DICT _{50%} /ml	$10^{8,9}$ DICT _{50%} /ml	360	CC 01-149
TITULACIÓN DCV	$\geq 10^4$ DICT _{50%} /ml	$10^{4,7}$ DICT _{50%} /ml	794	CC-01-150
TITULACIÓN PIC	$\geq 10^5$ DICT _{50%} /ml	$10^{5,9}$ DICT _{50%} /ml	721	CC-01-152
TITULACIÓN PVC	$\geq 10^{6,5}$ DICT _{50%} /ml	$10^{6,8}$ DICT _{50%} /ml	542	CC-01-148

Resultado final del análisis para CAV= $10^{4,9}$ = 79.443 Partículas Virales por Dosis

TRAQUEOBRONQUITIS INFECCIOSA CANINA/ENFERMEDAD RESPIRATORIA CANINA

Descripción

La Traqueobronquitis Infecciosa canina (TIC), comúnmente llamada (Tos de Perreras), es una enfermedad de vías respiratorias altas que afecta a los perros y otros canidos salvajes, de todas las edades. Tiene alta morbilidad y se caracteriza por *tos, anorexia, depresión*, puede avanzar a neumonía y aún muerte en casos severos. La TIC es una enfermedad muy contagiosa y puede afectar a perros de diferentes edades, en forma individual, o más seriamente a poblaciones donde conviven muchos animales y en las que puede ser un problema muy complejo de solucionar.

Historia

Tos de las perreras es el nombre comúnmente utilizado en nuestro medio, para describir la TIC. Hasta no hace muchos años la TIC, se limitaba a lugares específicos en donde convivían animales hacinados en locales con poca ventilación y malas condiciones de higiene, hoy en día por diferentes circunstancias como por Ej.: la popularidad del paseador de perros, una mayor cantidad de exposiciones, etc., esta patología se encuentra ampliamente diseminada. Es una enfermedad que presenta una alta morbilidad.

Agente etiológico/ Patogenesis

Se reconocen varios agentes etiológicos primarios, el principal agente bacteriano implicado es la *Bordetella bronchiseptica* (Bb), una bacteria Gram negativa, con alta afinidad por el epitelio respiratorio, a su vez los virus de la parainfluenza (PIC) y adenovirus tipo 2 (CAV-2) pueden ser iniciadores o invasores secundarios que complican el cuadro. Menos frecuente son el *Herpesvirus* canino y el *Reovirus* canino pero en ocasiones pueden llegar a estar presentes también.

El principal agente viral implicado es el virus de la PIC, pertenece a la familia de los paramixovirus (RNA con envoltura o cubierta y resiste poco en condiciones ambientales) al igual que el virus del Distemper. En soledad produce una infección que se resuelve espontáneamente en 10 a 14 días y la inmunidad puede durar de 3-4 meses hasta 1 año. Es un virus muy poco patógeno pero si aparece combinado con *Bordetella* es más grave. Es muy contagioso por contacto directo. Los anticuerpos que aparecen son seroneutralizantes e indican que han tenido contacto con el virus.

El Adenovirus canino 2 (CAV-2) se aisló de la laringotraqueítis infecciosa canina. Afecta a la laringe y tráquea. El tipo 1 produce la hepatitis infecciosa canina. El tipo 1 inoculado nasalmente, puede dar laringotraqueítis infecciosa. El tipo 1 suele dar una enfermedad sistémica más grave. Los dos adenovirus están relacionados pero son diferentes. No tienen envoltura y resisten mucho en el medio ambiente. También son resistentes a la acción de diferentes desinfectantes. Lo mejor es usar vapor a presión para eliminar el virus. El CAV-2 se multiplica en el epitelio respiratorio y en el pulmón a través de las células alveolares (neumocitos tipo 2).

Un agente no tan tenido en cuenta y no por ello menos importante es el *Mycoplasma spp.*, que suele empeorar el cuadro inicial y mantenerse durante mucho tiempo en el sistema respiratorio. Se han recuperado Mycoplasmas del 25% de perros sanos y del 34% con síntomas de TIC.

La enfermedad se transmite por contacto directo con aerosoles de un perro infectado y suele ir asociada a las perreras o a sitios en donde cohabitan bastantes animales. La *Bordetella bronchiseptica* tiene en su superficie "fimbrias", semejantes a pelos, que se extienden desde la membrana de la bacteria. Estas estructuras funcionan en la fijación de la bacteria al hospedador junto con adhesinas superficiales (la hemaglutinina filamentosa y la pertactina), permitiendo la colonización de los tejidos, por reconocimiento de receptores específicos en el epitelio ciliado del tracto respiratorio, así como también el reconocimiento de la especie hospedada. El periodo de incubación es de 8 a 9 días y su transmisión es extremadamente rápida. Los síntomas comienzan 3 a 5 días después de la infección y duran tres semanas o más.

Cuando la colonización ha sido establecida se liberan exotoxinas (adenilato ciclasa – hemolisina, toxina dermonecrótica y citotoxina traqueal) y endotoxinas que dañan el tracto respiratorio paralizando los fagocitos, he impidiendo la respuesta inmunomediada humoral, se cree que todo esto es responsable de los signos clínicos desarrollados por perros con Tos de las perreras.

Además, hay otros mecanismos que contribuyen al problema porque incrementan la actividad secretora, hay mucha secreción mucosa que afecta la fagocitosis y favorece la implantación de otras bacterias oportunistas que complican el cuadro.

Se asume que los agentes implicados en la TIC actuando solos, producen una mínima afección, aunque se comprobó que si la carga bacteriana en el tracto respiratorio es alta (infección experimental), Bb por si sola puede desarrollar la TIC. Todos ellos son eliminados por las secreciones respiratorias y adquiridos por los nuevos pacientes por inhalación, igual que lo que sucede con el resfrío entre los humanos.

La Bb de hecho puede ser un habitante frecuente en el tracto respiratorio de los perros sanos, sin embargo al asociarse con el virus de la PIC, mas algún patógeno oportunista, puede terminar en una TIC severa. Esta bacteria produce una proteína que causa ciliostasis, lo que compromete el mecanismo normal de defensa del aparato respiratorio y puede persistir hasta 3 meses o más en el tracto respiratorio del perro. Esto tiene relevancia puesto que la Bb es el “potenciador” de la enfermedad, favoreciendo la instalación de gérmenes oportunistas. Utiliza varios mecanismos para colonizar en el aparato respiratorio del perro. Posee un apéndice denominado Fimbria que se extiende como un pelo por fuera de la membrana celular, a su vez también produce 2 adhesinas, la hemaglutinina (FHA) y la pertactina (Prn). Algunas colonias utilizan las exotoxinas (adenilato ciclasa hemolisina, toxina dermonecrótica, citotoxina traqueal) para dañar el epitelio respiratorio e impedir la infección. Estos factores además destruyen los cilios, desactivan la respuesta celular de los macrófagos y suprimen la respuesta inmunológica humoral y mediada por células. Se conocen numerosas cepas de Bb que afectan a diversas especies, incluido el humano, y que poseen a su vez diferentes niveles de virulencia, lo que determina el curso y la gravedad del cuadro clínico.

Enfermedad respiratoria canina

Enfermedad infecciosa compleja, frecuente, aguda y altamente contagiosa en la que intervienen diferentes agentes patógenos y factores ambientales. El principal proceso de esta enfermedad es la traqueobronquitis infecciosa canina o "tos de las perreras" asociada a virus parainfluenza caninos, adenovirus canino tipo 2, *Bordetella bronchiseptica* y micoplasmas. Ocasionalmente pueden intervenir otros virus.

Transmisión

- Aerogena.
- Los virus solo se pueden aislar los primeros días o semanas postinfección, mientras que la excreción de *B. bronchiseptica* y micoplasmas puede durar hasta 3 meses.

Inflamación de las cuerdas vocales

Destrucción del epitelio respiratorio, infecciones secundarias

Tratamiento

En función de los signos clínicos se deben administrar: antibióticos, antitúberculosis, glucocorticoides y broncodilatadores.

Control y prevención

- Las vacunas frente a la traqueobronquitis infecciosa canina son multivalentes y pueden incluir los virus parainfluenza caninos, adenovirus canino tipo 2 y *B. bronchiseptica*. Se pueden aplicar de forma inyectable o por vía intranasal (según producto).

Signos clínicos

- La presentación clínica es abrupta y la morbilidad alta.
- La gravedad está directamente relacionada con el número de agentes que intervienen en el proceso. La destrucción del epitelio respiratorio ciliado propicia la infección por bacterias secundarias que complican el cuadro clínico.
- El signo clínico principal es la característica "tos de perra": accesos de tos bronca con inflamación de cuerdas vocales (sonido laringeo). Es un proceso autolimitante que suele durar entre 9 y 10 días.
- En casos graves complicados (animales muy jóvenes, malnutrición, etc.) se puede observar conjuntivitis, inflamación de los tonsilos, anorexia, letargia y, raramente, mortalidad.

Un factor determinante en la presentación de la enfermedad es la concentración animal. Por ello, es más frecuente en colectividades. Lo está de mayor incidencia es en animales menores de un año.

- La vacunación reduce la incidencia clínica y está especialmente recomendada en animales jóvenes y en colectividades caninas.
- Es necesario mejorar las medidas higiénicas y medioambientales del entorno de los animales (reducir la carga microbiana ambiental y la densidad animal, abajamiento con temperatura adecuada o la edad, etc.).

Presentación Clínica

Los signos clínicos aparecen de 3 a 4 días post-infección; es una infección respiratoria localizada. Pueden presentarse síntomas de forma abrupta. No da comúnmente síntomas generales como fiebre o anorexia. Si los hay, hay otra patología añadida. Los perros afectados presentan tos seca y estridente, tendencia a expectorar poco moco (*como si retuviera un cuerpo extraño en vías respiratorias altas* - motivo de consulta frecuente) y puede haber secreción nasal mucosa o mucopurulenta de duración variable. Las lesiones pueden ser traqueobronquitis aguda y exudado purulento.

En casos leves, el perro sigue comiendo, tomando agua y con su actividad normal, pero en los casos más severos, el perro realmente se ve enfermo, presentando letargia, fiebre, inapetencia, disnea, intolerancia al ejercicio, puede llegar a la neumonía e inclusive llegar a la muerte. La Mayoría de los casos muy severos, se presentan en animales inmunodeprimidos y cachorros sin vacunas. Hay inmunidad local y aparece a los 20 días post infección (Inmunoglobulina A).

El *Mycoplasma spp* muchas veces es flora normal de la cavidad oronasal, pero puede ser oportunista y produce una lesión muy localizada. *M. Cynos* y *M. Felis* producen lesiones en los lóbulos apicales del pulmón.

Otros agentes contaminantes secundarios pueden ser: *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, etc.

El virus de la Parainfluenza puede acompañar a la Bordetella. Se multiplica en el epitelio de las vías respiratorias altas dando rinitis, traqueítis, bronquitis y bronquiolitis. No suele avanzar hacia el pulmón. Causa desciliación del epitelio con producción de tos. También hay hipersecreción mucosa y se favorecen las infecciones oportunistas. Las lesiones son microscópicas.

El Adenovirus canino tipo 2 en la TIC, presenta un cuadro que es muy parecido con conjuntivitis, secreción nasal serosa y tos aguda. Produce rinitis serosa, laringotraqueítis, traqueobronquitis y neumonía intersticial.

Se ha visto que también aparecen otros patógenos como el *Herpesvirus canino (CHV)* que es muy importante en casos de mortalidad neonatal con síndrome hemorrágico a las 48-72 hrs. También causa problemas de infertilidad en adultos. El *reovirus canino 1,2 y 5* produce infecciones inaparentes, pero está muy difundido en la población y puede contribuir a agravar el cuadro.

Diagnóstico

El diagnóstico de la TIC se puede realizar según síntomas clínicos y presencia de lesiones características, y según pruebas de laboratorio, siendo estas últimas las que confirmarán el diagnóstico.

Laboratorio: Se pueden realizar cultivos bacterianos, aislamiento viral, y otras pruebas en sangre, pero por la naturaleza de los signos, no se realizan como rutina.

Tratamiento

La decisión de tratar o no al animal afectado depende de algunos factores, pero en general se prefiere la utilización profiláctica de antibacterianos en la mayoría de los pacientes que afectados.

Muchos antibacterianos han sido recomendados y utilizados con éxito para el tratamiento de la TIC: Amoxicilina/Clavulánico (UNICLAV®), Enrofloxacin (KUALCOS), Trimetoprim-Sulfa (Fartrim®) y Tetraciclinas de estas últimas se considera de elección a la Doxiciclina (KUALCOS), a razón de 5 mg/kg. de peso cada 12 horas. Como cualquier Tetraciclina, puede decolorar el esmalte dentario en el animal joven (<2 meses), aunque esto no es muy frecuente, pues los tratamientos no suelen prolongarse por más de 7 días. El antibacteriano de elección para Bordetella y Mycoplasma es la Doxiciclina la cual presenta el más alto grado de liposolubilidad entre todas las tetraciclinas, penetrando en forma directa como principio activo a través de la doble membrana lipídica de los agentes infecciosos, atacando inclusive a algunas cepas resistentes a otras tetraciclinas.

La terapia antibacteriana junto con Codeína en dosis antitusiva y el reposo moderado, es el tratamiento de elección, acompañado de evitar situaciones de estrés y agitación para el paciente ambulatorio. El uso de corticosteroides debe quedar a criterio del médico veterinario que esté tratando el caso. En pacientes algo deprimidos y anoréxicos, la rehidratación ayudará a fluidificar las secreciones y mejorar la ventilación.

Para el paciente individual, se recomienda mantenerlo aislado dentro del hogar por lo menos hasta 7 días luego de que haya pasado la tos, con el fin de evitar la diseminación de la TIC.

Prevención

La mejor prevención para un animal sano, sobre todo si es cachorro, es no exponerlo a otros animales. Si esto no es posible, la vacunación específica es la siguiente mejor opción. Si se trata de poblaciones, el mantenimiento de estrictas reglas de higiene, buena alimentación y por último la vacunación específica, son los pilares en los que deberíamos basar nuestra estrategia, para combatir esta enfermedad.

1. Manejo sanitario de poblaciones en donde la enfermedad es de presentación habitual:

La TIC puede ser controlada en una perrera a través de una eficaz cuarentena de los animales a ingresar, y por la remoción de los perros afectados. Sin embargo puede haber cierto riesgo con cualquier nueva introducción. Debemos considerar a la Bb un germen bastante resistente y que puede permanecer mucho tiempo en un ambiente favorable (24 semanas).

- *Cuarentena:* Es preferible que los perros sean controlados por signos de tos durante 10 días antes de introducirlos con la población general.
- *Diagnóstico:* El diagnóstico es habitualmente solo clínico, los perros con sintomatología sospechosa deberían ser removidos y tratados en una sala de aislamiento.
- *Tratamiento:* Convencional a cargo del médico veterinario o personal entrenado, en lo posible que sea siempre el mismo para minimizar el tránsito en la sala de aislamiento.
- *Retorno a la población general:* Ningún animal debería ser sacado del aislamiento sin la aprobación del médico veterinario, el mismo deberá estar libre de tos por lo menos durante 7 días antes de regresar a su lugar de origen.

Manejo de la sala de aislamiento

- Una mínima cantidad de personal entrenado deberá estar autorizado a entrar en la sala, y estos a su vez no deberán tener contacto con el resto de los animales.
- Deberá estar separada del lugar en donde se encuentra la población general.
- Un recipiente para los zapatos con desinfectante y una pileta con jabón antiséptico para limpieza de las manos, deberá estar cerca de la puerta de la sala.
- Dentro de la sala, el personal manejará los pacientes con guantes de látex que serán descartados antes de salir de la sala.
- Para la limpieza de la sala en general y de las jaulas en particular, se utilizará lavandina 1/32, Clorhexidina y/o Amonio cuaternario, es conveniente ir rotando periódicamente los productos desinfectantes.

Manejo de la población general

- Reducir la población animal lo más posible.
- Aumentar la ventilación, desde 12 cambios de aire por hora o más, según la carga animal del local en cuestión.
- Higiene estricta de jaulas, comederos y bebederos por inmersión en hipoclorito de sodio u otro desinfectante.
- Los agentes infecciosos, además de la vía aerógena, pueden ser transmitidos por trapos o las manos del operador, por lo que una higiene con los productos adecuados, deberá ser instaurada.

2. Vacunación:

Una variedad de opciones existen para vacunar cachorros o perros adultos contra la TIC, lo que puede llevar al profesional a confusión. No debería ser éste el principal método de control de la enfermedad cuando hablamos de poblaciones animales.

Los perros pueden ser inmunizados contra algunos de sus agentes etiológicos por vía local (intranasal) o parenteral.

Las vacunas multivalentes parenterales de uso habitual, poseen antígenos atenuados de CAV-2 y PIC que brindan una protección adecuada y además pueden reducir la severidad de los síntomas de la TIC. La duración de la inmunidad contra los tres agentes principales, probablemente varíe. Se ha establecido para AVC-2 por vía parenteral una inmunidad de por

lo menos 7 años con estudios de desafío, y la protección es completa (estéril). Para PIC la duración de la inmunidad no ha sido demostrada, pero se sabe que este tipo de vacunas inducen buenos niveles de anticuerpos IgG así como sólidas respuestas de tipo celular que son las que ayudan a reducir la severidad de los síntomas. El uso de estas vacunas se recomienda a partir de las 6 u 8 semanas de edad en cachorros que inician su primovacunación.

**CUADRO COMPARATIVO:
CONCENTRACIÓN DE AG VACUNAL POR DOSIS
Para las vacunas de **PARAINFLUENZA CANINA** en Colombia**

FABRICANTE	CEPA	[Concentración de PV/Dosis]
Zoetis (Vanguard)	Cepa NL-CPI-5	$10^{5.5} = \geq 316.228$
PROCONVET/TECNOVAX 	ATCC VR 666	$10^{5.0} = \geq 100.000$
VIRBAC (Canigen)	Manhattan	$10^{5.0} = \geq 100.000$
HIPRA (Hipradog)	Penn 103/70	$10^{5.0} = \geq 100.000$
MSD (Procyon)		$10^{4.3} = \geq 19.953$
MSD (Nobivac)	Cornell	$10^{4.0} = \geq 10.000$
MERIAL (Recombitek)	D-008	$10^{3.9} = \geq 7.943$
CARVAL (Vibix)	Bio 15	$10^{3.1} = \geq 1.259$
Kyrovvet (Vencomax)	AMV	$10^{2.5} = \geq 316$
BIO ZOO	NO CONTIENE CEPA DE PARAINFLUENZA	



La aplicación de una vacuna de Bb + PIC por vía intranasal, estimula la producción tanto de IgA secretoria, como de IgG humoral. En 4 días suele ocurrir una respuesta local protectora, muy importante para el manejo de perreras y albergues. Tienen la ventaja de ser eficaces en cachorros jóvenes aún ante la presencia de anticuerpos maternos neutralizantes (IgG). Los perros que han sido vacunados, pueden eliminar durante las 72 horas posteriores, alguno de los agentes patógenos e infectar a otros animales, por lo que estos no deberían tener contacto durante por lo menos 4 días (mejor 7), con animales susceptibles.

- f. Tiempo en que inicia la excreción activa del virus _____
- g. Tiempo de eliminación en heces _____
- h. Por qué se difunde tan rápidamente _____
- i. Se puede inactivar en medio ambiente con _____

Moquillo canino:

- a. Vía principal de infección _____
- b. Tiempo en el que inicia la eliminación del virus _____
- c. Periodo de incubación (viremia) _____
- d. Infección del sistema linfoide _____
- e. A los cuántos días inician los síntomas de la enfermedad _____
- f. Para qué aparece interferón circulante _____
- g. Semanas en que se da una fuerte rta inmune humoral y celular _____
- h. Por qué se recuperan algunos animales _____
- i. Los que se enferman tienen el virus en _____
- j. Quiénes afectan a la sust. gris del SNC _____
- k. Quiénes producen desmielinización del SNC _____
- l. Tiempo en que se da la recuperación o la muerte _____
- m. Si la rta inmune es retardada el virus _____

Hepatitis Infecciosa Canina:

- a. Vía de Transmisión _____
- b. Fuentes de infección _____
- c. Tipo de diseminación _____
- d. Periodo de incubación (viremia) _____
- e. Órganos diana _____
- f. Tropismo por _____
- g. Viremia y primeros síntomas a los _____
- h. Después de 8 días de viremia el virus va a _____
- i. La hepatitis aguda va acompañada de _____
- j. Los anticuerpos pueden aparecer a los _____ post-infección
- k. Y pueden producir _____
- l. El daño en hígado, riñón y ojo es por el _____
- m. La CID es una complicación común en la _____
- n. La causa de la muerte en HIC es _____

Traqueobronquitis Infecciosa Canina/Enfermedad Respiratoria:

- a. Vías de infección _____
- b. Fuentes de infección _____
- c. Periodo de incubación _____
- d. Tropismo por _____
- g. Las fimbrias de la Bb son para _____
- h. La exo y endotoxinas liberadas paralizan _____
- i. A parte de la Bb, el principal agente viral que se asocia con la enfermedad respiratoria es _____
- j. El CAV-2 produce _____ y se puede asociar con _____
- k. El CAV-2 se multiplica en _____
- l. Los síntomas de la enfermedad respiratoria pueden durar _____

6. Por favor describa brevemente pero a la vez lo más completo posible los síntomas clínicos de:

Parvovirus Canino: _____

Moquillo Canino: _____

Hepatitis Infecciosa Canina: _____

Traqueobronquitis Infecciosa Canina: _____



7. Los métodos de diagnóstico más comunes para las siguientes enfermedades son:

Parvovirus Canino: _____

Moquillo Canino: _____

Hepatitis Infecciosa Canina: _____

Traqueobronquitis Infecciosa Canina: _____



8. Los tratamientos comúnmente utilizados para las siguientes enfermedades son:

Parvovirus Canino: _____

Moquillo Canino: _____

Hepatitis Infecciosa Canina: _____

Traqueobronquitis Infecciosa Canina: _____



9. Los métodos prevención utilizados para las siguientes enfermedades son:

Parvovirus Canino: _____

Moquillo Canino: _____

Hepatitis Infecciosa Canina: _____

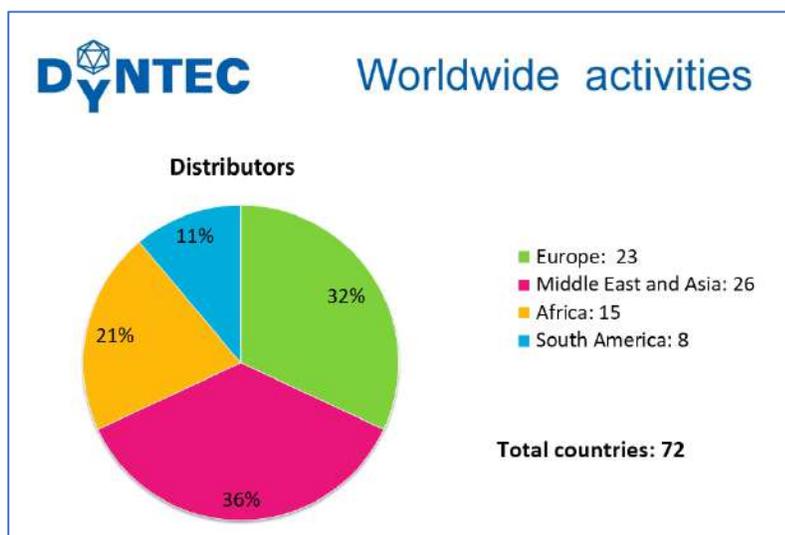
Traqueobronquitis Infecciosa Canina: _____

PARTE II:

¿QUÉ OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO TANTO PREVENTIVO COMO CURATIVO PODEMOS ENCONTRAR ACTUALMENTE QUE SIRVAN COMO SOPORTE A LOS METODOS TRADICIONALES DE MANEJO QUE SE LE HA DADO A ENFERMEDADES COMO PARVOVIRUS, MOQUILLO, HEPATITIS, LARINGOTRAQUEÍTIS Y PARAINFLUENZA CANINA?

Como lo pudimos observar para cada una de las enfermedades anteriormente descritas en donde nos referíamos a su manejo farmacológico a nivel de tratamiento; es notorio que en todos los casos se describen las mismas y típicas opciones terapéuticas que se han venido trabajando tradicionalmente desde hace décadas. En Europa existen productos de alta tecnología en producción que actualmente complementan o porque no decirlo substituyen muchas veces estos tratamientos tradicionales. Se trata de soluciones hiperinmunes, las cuales son productos con niveles altos de inmunoglobulinas específicas contra algunas de las enfermedades infecciosas más comunes en perros. Este tipo de soluciones una vez inyectadas en el animal, *neutralizan y opsonizan* a los agentes patógenos causales, facilitando su fagocitosis y reduciendo así el número de virus patógenos circulantes de una manera tan importante que el perro que curse con una de estas patologías puede recuperarse más rápido frente a si únicamente se le administrara un tratamiento sintomático tradicional.

La línea de soluciones hiperinmunes se llama CANGLOB®, fue desarrollada por Dyntec una compañía ubicada en la República Checa cuya tradición data de 1948, empresa que se ha especializado en el desarrollo y producción de biopreparados incluyendo vacunas para diferentes especies, todo esto bajo la premisa de realizar un trabajo sólido y cuidadoso con énfasis en la calidad y efectividad de los productos elaborados con respeto a los animales y a la protección del medio ambiente.



Es así como CANGLOB® es la única línea de globulinas purificadas hiperinmunes producidas en inmunoglobulina Y (IgY) de aves; de esta manera se obtienen anticuerpos altamente inmunogénicos contra enfermedades comunes en perros como lo son el parvovirus, el moquillo, la hepatitis, la laringotraqueítis y la parainfluenza de manera no invasiva, cumpliendo con altos estándares de bienestar animal.

El huevo de las aves contiene todos los nutrientes y los factores de crecimiento necesarios para el desarrollo del embrión, incluyendo anticuerpos que son transportados desde la sangre de la gallina a la yema proporcionando de esta manera la inmunidad pasiva a la descendencia. Dentro de los distintos anticuerpos presentes en el huevo, en la yema se deposita la Inmunoglobulina Y (IgY), análoga a la IgG de mamíferos.

HISTORIA DE LA IgY

Aunque se conocen desde 1800, se redescubrieron hace unos 30 años atrás por sus numerosas ventajas con respecto a los anticuerpos de mamíferos, y se aplicaron en el campo de la medicina, en particular en áreas tales como diagnóstico médico o veterinario, en inmunoterapia, e inmunoprofilaxis, y en la investigación obteniendo muy buenos resultados. Además, a través de esta nueva biotecnología se tiende a reemplazar el uso de antibacterianos en animales domésticos, ofreciendo productos más naturales al consumidor, disminuyendo de esta forma la resistencia bacteriana. Numerosas investigaciones se focalizaron en la producción de IgY contra bacterias entéricas como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, entre otras, para ser usada como inmunoprofilaxis y/o inmunoterapia en animales domésticos, a muy bajo costo, con buen rendimiento y considerando el bienestar animal.

Pero... Qué son las inmunoglobulinas Y?

Las inmunoglobulinas son herramientas muy utilizadas en la detección de moléculas de interés en diferentes tipos de ensayos. Debido a lo dispendioso de algunos modelos utilizados para la obtención de este tipo de proteínas, las IgY de aves como gallina son una interesante alternativa gracias al fácil manejo, mantenimiento, gran producción de anticuerpos y el no maltrato o sacrificio del animal del cual se obtienen. Estudios han demostrado que las IgY pueden presentar títulos muy altos con gran especificidad frente al antígeno de interés. En la Tabla N°1 se presentan algunas características de la producción de anticuerpos en mamíferos (conejo) y en aves (gallina).

Tabla 1. Tabla comparativa sobre la producción de anticuerpos policlonales entre mamíferos y aves (Tomado de Narat, 2003).

	Conejo	Gallina
Numero de animales	1	1
Toma de muestra	Sangrado (20 mL / semana)	Colección diaria huevos
Volumen muestra (en 2 semanas)	40 mL de sangre	14 huevos = 210 mL yema ^a
Anticuerpos totales	200 mg	1120 mg ^b
Anticuerpos específicos	5% (10 mg)	2-10% (22.4-112 mg)
Conejo / gallina - total ^c	5-6.	1
Conejo / gallina - específicos ^d	2-11.	1
Presencia de otras Ig	IgM, IgA, IgE	Ninguno

a. Volumen promedio por yema igual a 15 mL.

b. Cantidad promedio de IgY igual a 80 mg por yema.

c. Número de conejos que producen igual cantidad de anticuerpos por gallina en 2 semanas.

d. Número de conejos que producen igual cantidad de anticuerpos específicos por gallina en 2 semanas.

Al igual que los mamíferos, las gallinas producen anticuerpos en respuesta a un antígeno, los cuales son transferidos a su descendencia (*Patterson et al., 1962*). Se ha encontrado que los anticuerpos con mayor proporción en el plasma sanguíneo son las IgY, las cuales son transferidas a la yema del huevo a través del epitelio folicular del ovario durante la oogénesis y se van acumulando; proceso similar a la transferencia de los anticuerpos a través de la placenta en mamíferos (*Rose & Orlans, 1981*). Existen tres grandes isotipos de anticuerpos en gallinas: una molécula de alto peso molecular tipo IgM, dos subclases (7-8) del tipo IgG que constituyen la mayor cantidad de inmunoglobulinas en el plasma y una del tipo IgA que se encuentra en las secreciones externas como la vesícula biliar y el oviducto (*Lebacqz-Verheyden, Vaerman, Heremans, 1972*). El término IgY es comúnmente usado para denotar el tipo de inmunoglobulina G7 de las aves. Esta nomenclatura fue propuesta por *Leslie & Clem* (1969) para reflejar algunas características particulares que hacen diferentes las IgG de mamíferos y las IgY de aves, en especial su peso molecular. La cadena pesada de las IgY tiene un peso molecular de aproximadamente 67 kDa, valor que se encuentra por debajo del peso de la cadena de las IgM (70 kDa) o la cadena de las IgE (80 kDa). Es muy grande para homologarla con la cadena de las IgG (50 kDa) o la de las IgA (60 kDa). Como no se ha encontrado evidencia sobre la presencia de IgM o IgA en la yema, las IgY son el anticuerpo presente en mayor proporción (*Rose, Orlans, Buttres, 1974*). Las IgA se presentan en mayor proporción en secreciones y en el plasma sanguíneo que en el huevo (*Leslie & Martín, 1973*). Tanto IgM como IgA se han encontrado en cantidades muy pequeñas en la clara del huevo (*Sunwoo, Li, Lee, Kim & Sim, 2000*).

A excepción de los anticuerpos monoclonales, la producción de anticuerpos policlonales en mamíferos contra proteínas altamente conservadas dentro del grupo de los mamíferos ha presentado dificultades.

Enzimas como la RNA polimerasa -ARNp- (conjunto de proteínas capaces de emplear los ribonucleótidos [fuentes de energía de las células] para sintetizar ARN a partir de una secuencia de ADN que sirve como patrón o molde) no producen ningún tipo de respuesta en conejos o cerdos, estas enzimas son inmunogénicas en gallinas (Carroll & Stollar, 1983). Esto hace de las gallinas excelentes blancos de inmunización contra diferentes clases de proteínas no inmunogénicas entre mamíferos (Carroll & Stollar, 1983; Gassmann, Thömmes, Weiser & Hübscher, 1990). Esta diferencia en la respuesta inmune se atribuye al tiempo de divergencia entre la aparición de las IgY en los primeros anfibios y la aparición de los primeros mamíferos (Jensenius, Andersen, Hau, Crone & Koch, 1981; Hädge & Ambrosius, 1984; Warr, Magor & Higgins, 1995) que se estima en 300 millones de años aproximadamente (Jensenius & Koch, 1997).

La producción de anticuerpos específicos en gallinas varía mucho dependiendo de la respuesta generada por el antígeno en el animal, partiendo desde 15 hasta 120 equivalentes de IgY por año respecto a la producción en conejos (Fassina, Ruvo, Palombo, Verdoliva, Marino, 2001) (Ver tabla N°1).

BIOTECNOLOGIA DE IgY

A pesar de todas estas semejanzas con los mamíferos, las gallinas presentan una diferencia muy importante en cuanto a la transferencia de inmunidad pasiva a los pollitos, lo hacen a través de los componentes fluidos del huevo. Cuando el huevo se encuentra en el ovario, la gallina transfiere la IgM e IgA presentes en circulación a la clara y la inmunoglobulina “Y” (IgY) a la yema. El nombre IgY proviene del nombre inglés “yolk” ó yema y es la principal inmunoglobulina del suero implicada en la respuesta inmune secundaria y análoga a la IgG presente en los mamíferos. De esta manera, el huevo de ave contiene todos los nutrientes y factores de crecimiento necesarios para que el embrión pueda desarrollarse, incluyendo además los anticuerpos para proporcionarle inmunidad.

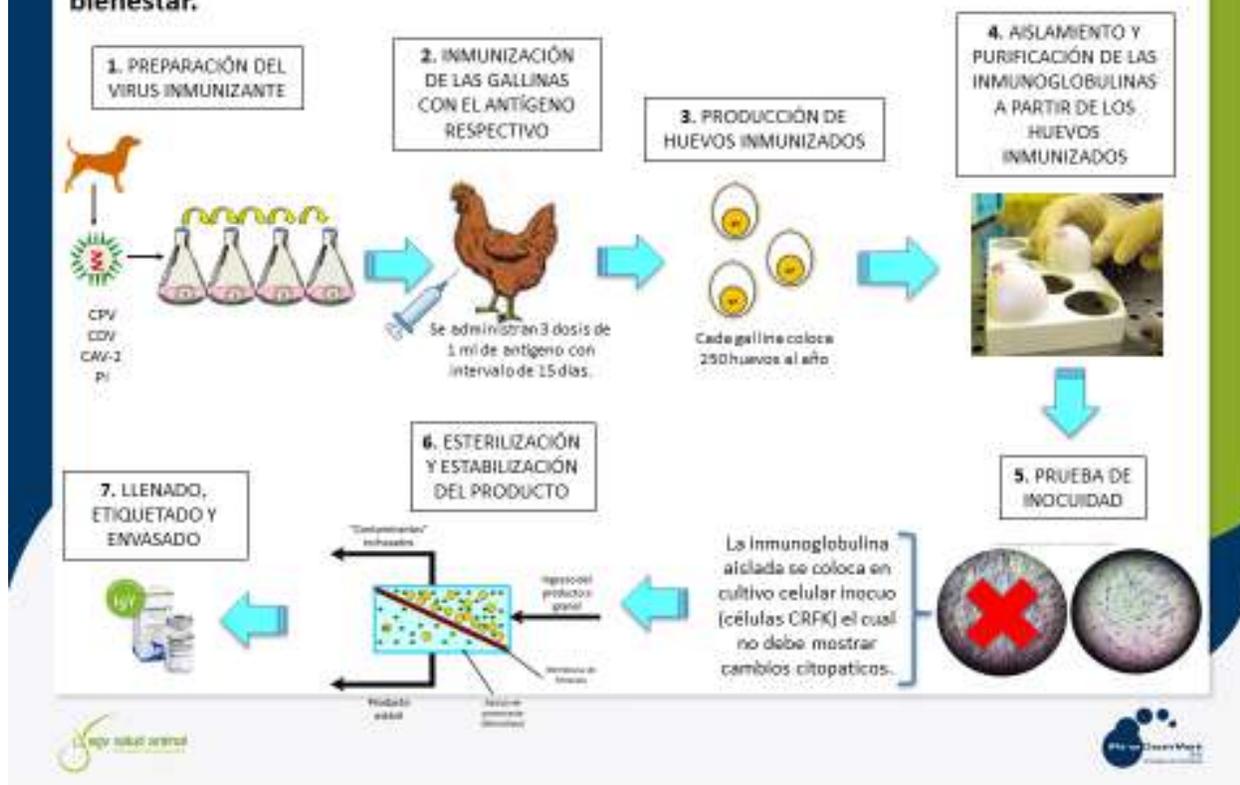
PRODUCCIÓN DE IgY

Uno de los desafíos mayores de la investigación actual es disminuir el uso de antibióticos utilizados como promotores de crecimiento, preventivos y/o curativos incorporados en las dietas animales. Además, se han demostrado sus impactos negativos tanto en lo económico como en la resistencia bacteriana de los mismos, haciéndolos menos efectivos. En la búsqueda de una alternativa viable para su reemplazo, se cuenta con la **biotecnología de la IgY**, basada en la inmunoterapia oral (inmunización pasiva) con anticuerpos específicos, siendo una estrategia que se sigue investigando de manera activa.

Para la producción de estas IgY, las gallinas se inoculan con antígenos específicos, que inducen respuesta inmune produciendo gran cantidad de anticuerpos que se transfieren a la yema del huevo, y para mantener niveles elevados, se realizan booster de inmunización cada dos semanas, para asegurar la transferencia continua de estos. Una vez recolectados los huevos se les extrae la yema y se la purifica mediante diferentes técnicas (método de dilución en agua, electroforesis, polietilenglicol, entre otras), para administrarlos directamente al animal o incluirlos en los alimentos. Sin embargo, diferentes estudios demostraron que la administración directa de la IgY específica se inactiva cuando toma contacto con el estómago debido a su pH ácido y a las enzimas presentes en el mismo, razón por la cual se la ha envuelto en liposomas, cápsulas de gelatina, o adosado a nanotubos de carbón, para aumentar su estabilidad y absorción en el sitio correcto.

VENTAJAS DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS HETERÓLOGAS IgY

- **Obtención no invasiva de anticuerpos que cumplen con altos estándares de bienestar.**



PRUEBAS DE SEGURIDAD CANGLOB DHLaPPI inj. ad us. vet.

La seguridad del producto terminado se verifica como inofensiva y se prueba en cobayos.

Método de determinación de la seguridad del producto

El requisito de seguridad de un lote de producto: **El producto debe ser seguro.**

Principio

La incidencia, frecuencia y extensión de las alteraciones locales y generales en el estado de salud de los animales de experimentación se debe determinar después de la administración del producto. Ni el estado general de salud ni las incidencias de reacciones locales son admisibles.

Material y Métodos

Se utilizarán para la prueba 5 cobayos albinos, independientemente de su sexo, sin síntomas clínicos de una enfermedad y con un peso aproximado de 500 g. Cada cobayo se trata con una dosis terapéutica de cinco veces la dosis normal por vía S.C., según el peso comprobado de los cobayos (p. ej., una dosis terapéutica es de 0,4 ml del producto por 1,0 kg de peso corporal, por lo tanto, si un conejillo de indias pesa 0,5 kg, la dosis probada para la prueba de seguridad es de 1,0 ml). 5 días después de la primera administración del producto, los cobayos se tratan repetidamente con la misma dosis por vía subcutánea.

El estado de salud de los animales se controla 2 días antes de la administración de la primera dosis y más de 12 días después de la primera administración.

No se puede registrar un deterioro del estado general de salud ni una incidencia de reacciones locales durante todo el período de estudio.

Evaluación de resultados

El estado general de la salud animal no debe verse afectado durante todo el período de estudio y ninguna reacción local es admisible.

Evaluación de resultados de seguridad en un lote de productos.

Después de la administración del producto, no se admiten alteraciones del estado general de salud ni incidencias de reacciones locales en el sitio de administración del producto en todos los animales tratados.

Si un lote del producto no cumple, se debe aplicar el siguiente esquema:

- Lleve a cabo un control repetido de la seguridad en un número doble de cobayas, es decir, en 10 animales.
- Si un lote del producto cumple con la prueba repetida, se puede liberar.
- Si un lote del producto no cumple después de la prueba repetida, no debe ser liberado.

ESTUDIOS QUE HAN DEMOSTRADO LA EFICACIA DE LAS IgY EN DIFERENTES PATOLOGÍAS:

En numerosos estudios se ha demostrado que la administración de estos anticuerpos ha sido muy efectiva en la prevención de infecciones entéricas virales y bacterianas en humanos, perros, gatos, lechones, becerros, peces y conejos.

Dentro de los diferentes usos de la IgY en bacterias entéricas, se enfatiza la inmunoterapia oral, aunque diferentes estudios *in vitro*, han demostrado otros modos de acción de esta inmunoglobulina como evitar la unión de bacterias al enterocito, al unirse al receptor intestinal y bloquearlo, la inmovilización de la bacteria al rodearla y evitar también que se una a la célula intestinal, inhibiendo así la formación de unidades de colonias y la replicación.

Numerosas investigaciones han demostrado el éxito del uso profiláctico/terapéutico de productos basados en la IgY tanto en la prevención como en el tratamiento de diarreas producidas por bacterias en diferentes especies de animales domésticos.

Bellingeri y col. (2013), observaron inhibición del crecimiento bacteriano luego de la adición de IgY específica, en un estudio *in vitro* realizado en cultivos primarios de células intestinales de bovino infectadas con *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC). Por otro lado, *Jin y col. (2011)*, mediante un estudio *in vitro* con cultivos de células epiteliales de cerdos infectadas con *Escherichia coli* K88, demostraron la inhibición de la adhesión bacteriana luego de la incorporación de la IgY específica al medio de cultivo. *Melo y Col. (2005)* en otro estudio *in vitro*, observaron el bloqueo de la apoptosis inducida por el factor de virulencia bfpA de *Escherichia coli* en células Vera, luego de la adición de IgY específica. Estudios *in vivo*, utilizando lechones de días de vida a los cuales se les administraron cápsulas de arginato quitosano conteniendo IgY anti *Escherichia coli* no sólo evitó la mortalidad de los primeros días de vida, sino que se observó un alto rango de crecimiento de los animales.

Yegani y Korver (2007) realizaron un estudio *in vitro*, usando esta biotecnología innovadora anti *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhimurium* en cultivos de enterocitos porcinos, notándose que la IgY específica impidió la colonización de la bacteria y generó la inhibición del crecimiento bacteriano. Sin embargo, estos resultados llevados a estudios *in vivo* con aves, han dado resultados opuestos para el caso de esta bacteria entérica. Por ejemplo, en un estudio en ponedoras comerciales, la adición de yema en polvo con IgY anti *Salmonella*, disminuyó la eliminación fecal de esta bacteria, de la colonización cecal y del número de huevos contaminados. Sin embargo, en otra investigación no se han encontrado resultados positivos con la adición de IgY anti *Salmonella* en pollos de semanas de vida, infectados con esta misma bacteria. Posiblemente estos resultados dispares se deban a la falta de madurez del sistema inmune de los pollos, ya que es bien conocido que la madurez del GALT, se adquiere en las dos primeras semanas de vida. De esta manera, al usar pollos parrilleros cuyo sistema inmune no está maduro, no se pueden aprovechar los efectos beneficiosos de esta biotecnología. Más investigaciones sobre este tema serían necesarias, a fin de aclarar estos resultados.

En otros estudios *in vitro* realizados con *Campylobacter jejuni* se encontró que la adición de la IgY específica en el medio de cultivo, inhibió el crecimiento de la misma dependiendo de la concentración de IgY aplicada. Estos resultados *in vitro* fueron corroborados en un estudio *in vivo* realizado en pollos infectados con esta bacteria 4 días antes de la administración oral de la IgY específica, notándose una reducción del 80% del número de bacterias liberadas en heces. Estas observaciones demuestran que la inmunización pasiva administrada oralmente podría ser una herramienta profiláctica y terapéutica para

proteger pollos contra *Campylobacter jejuni*. En otra interesante investigación usando estos anticuerpos específicos anti *Campylobacter spp*, en células epiteliales de ratas y células mucinosas de porcinos se inhibió el ataque bacteriano. Estos mismos autores en otras investigaciones en gallinas ponedoras notaron que la administración oral conjunta de IgY anti *Salmonella enteritidis* y *typhimurium*, *Campylobacter jejuni* y *Escherichia coli* redujeron la colonización intestinal de estas bacterias en las heces, luego de 2 semanas de administración.



Clinical management of concurrent babesiosis and parvoviral infection in a Rottweiler pup - A case report

G. E. Chethan, K. Mahendran*, Ravi Shankar Kumar Mandal, S. S. Choudhary, Shafiya Imtiaz Rafiqi¹, V. Chander², Rajat Garg¹, P.S. Banerjee¹

Division of Medicine, ICAR-Indian Veterinary Research Institute, Izatnagar, Bareilly-243122, Uttar Pradesh, India

Abstract

The present case study explains rare case of concurrent *Babesia canis* infection with parvoviral gastroenteritis and its successful therapeutic management in a two month old Rottweiler pup. Blood smear examination for diagnosis of haemoprotozoa showed large form of *Babesia spp.* organisms in erythrocytes and subspecies level identification confirmed the presence of *Babesia canis vogeli* by polymerase chain reaction (PCR). The pup was treated with single dose of diminazene aceturate @ 3.5 mg/kg B.W. deep I.M. The next day, the pup showed the symptoms of haemorrhagic gastroenteritis. The faecal sample was collected and found negative for parasitic ova and PCR examination revealed concurrent parvovirus infection. The pup was treated with Inj. Ceftriaxone-Tazobactam @ 25 mg/kg B.W. I.V. BID, Inj. Canglob P @ 0.4 ml/kg B.W. I.V. SID and supportive fluid therapy for 7 days. The pup showed improvement in the condition and completely recovered after one week of therapy.

Keywords: *Babesia canis vogeli*, Polymerase chain reaction, Parvovirus, Canglob P.

PROTECCIÓN DE LA ENFERMEDAD CLÍNICA EN PERROS POR PARVOVIRUS CANINO-2 CON PASIVA UTILIZANDO ANTICUERPOS ESPECÍFICOS EXTRAÍDOS DE LA YEMA DEL HUEVO DE GALLINA

Artículo en: [La revista canadiense de investigación veterinaria = Revue canadienne de recherche vétérinaire](#) 70 (1): 62-4 · febrero de 2006 con 292 lecturas

Resumen

El efecto protector de las inmunoglobulinas derivadas de la yema de huevo de gallina (IgY) contra la infección por parvovirus canino 2 (CPV-2) se evaluó en 10 perros Beagle desafiados por vía oral con una cepa del virus. Los perros de 2 meses de edad se dividieron en 3 grupos y se trataron con polvos que contenían CPV-2 IgY o yema de huevo normal durante 7 días después del desafío. Cuatro (4) perros que recibieron yema de huevo normal (grupo control) mostraron síntomas leves típicos de la infección por CPV-2, como vómitos, diarrea y pérdida de peso. No se observaron síntomas a los 16 días después del desafío en los 3 perros que recibieron 2 g de polvo de IgY. De los 3 perros que recibieron 0,5 g de polvo de IgY, 2 tenían enfermedad clínica de CPV-2; sin embargo, las manifestaciones fueron menos graves que en el grupo control. Además, los grupos tratados con IgY tuvieron un aumento de peso significativamente mayor y una menor duración de la eliminación del virus que el grupo control. Estos resultados indican que la IgY es útil para proteger a los perros de la enfermedad clínica inducida por CPV-2.

LO QUE USTED DEBE CONOCER DE LOS PRODUCTOS DE LA LÍNEA CANGLOB®:

Inmunoglobulinas heterologas hiperinmunes con amplia aplicación en la práctica veterinaria. Son usadas para proveer inmunidad pasiva en animales en los cuales la inmunización activa no es adecuada; en su mayoría en animales débiles, o en animales que van a viajar o a exponerse a variados factores de estrés. CANGLOB® es una parte integral del tratamiento normal para las enfermedades infecciosas más comunes en los perros.

Ventajas de esta nueva biotecnología: A fines del 1800 se descubrió esta transferencia de inmunidad de la gallina a su descendencia, pero esta interesante temática fue olvidada hasta hace 30 años atrás aproximadamente, donde resurgió su interés por sus diferentes ventajas. Entre ellas la preservación del bienestar animal, ya que no es un método invasivo como el de mamíferos donde se sacrifica al animal para obtener niveles considerables de anticuerpos en el caso del conejo, o en animales domésticos como caballos en los que se hacen sangrados seriados. Debido a la distancia filogenética entre aves y mamíferos, los anticuerpos de aves no tienen reacciones cruzadas con las IgG de mamíferos, minimizando las falsas reacciones positivas. Por ejemplo, la IgY no produce reacciones cruzadas con los factores reumatoides, lo cual disminuye las falsas reacciones positivas cuando se evalúan marcadores de inflamación (proteína C-reactiva), característica importante para el estudio y seguimiento de los procesos inflamatorios. Otra gran ventaja es la ausencia de reacciones inespecíficas con el complemento y heteroaglutininas de mamíferos, lo que la hace una inmunoglobulina de elección para pruebas de ELISA evitando así resultados falsos positivos. Por otro lado el sistema inmune de las aves es capaz de producir anticuerpos específicamente dirigidos contra antígenos de mamíferos altamente conservados (antígenos que no sufrieron cambios sustanciales durante la filogenia). De este modo la IgY puede reconocer ciertas partes de una molécula que no son reconocidas por la IgG, importante en el momento de construir herramientas de diagnóstico.

Además, se requiere una baja cantidad de antígenos para obtener una concentración duradera de IgY desde la yema de los huevos inmunizados.

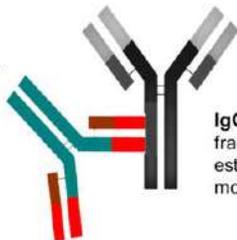
Este proceso ha sido aprovechado para producir anticuerpos específicos para numerosas aplicaciones tanto en medicina como en el campo de la investigación. Sin embargo, muchos estudios se han centrado en el uso de IgY en la inmunización pasiva para tratar y prevenir enfermedades en humanos y animales.

VENTAJAS DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS HETERÓLOGAS IgY

- Las IgY no se unen al factor reumatoide en la sangre (Larsson et al. 1991).

El factor reumatoide (FR) es un autoanticuerpo, una inmunoglobulina de tipo IgM producida por el sistema inmune del organismo.

IgM
(factor reumatoide unido a la IgG)



IgG a cuya fracción constante esta unida una molecula de IgM

Los autoanticuerpos atacan a tejidos propios, identificándolos como si fueran estructuras extrañas.

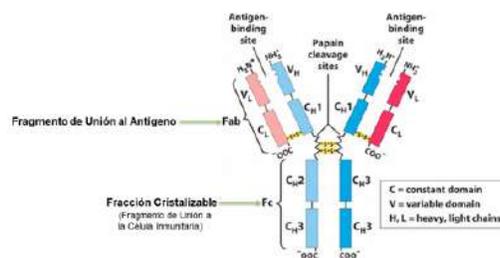


La presencia de FR es útil como marcador de actividad inflamatoria y autoinmune.



VENTAJAS DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS HETERÓLOGAS IgY

- IgY no activa el sistema de complemento en los mamíferos (Larsson et al. 1992).
 - Al activarse el sistema de complemento sus componentes se unen a los anticuerpos, principalmente hacia la región variable (Fab) lo que puede afectar la región de unión al antígeno.
 - Se ha propuesto entonces que la unión de proteínas del sistema de complemento a la región Fab del anticuerpo conduce a una reducción en la valencia* efectiva de éste, por lo que la activación del complemento puede inhibir la unión del anticuerpo con el antígeno.
 - Esta activación varía entre especies de mamíferos pero no ocurre cuando se emplean inmunoglobulinas de gallina.

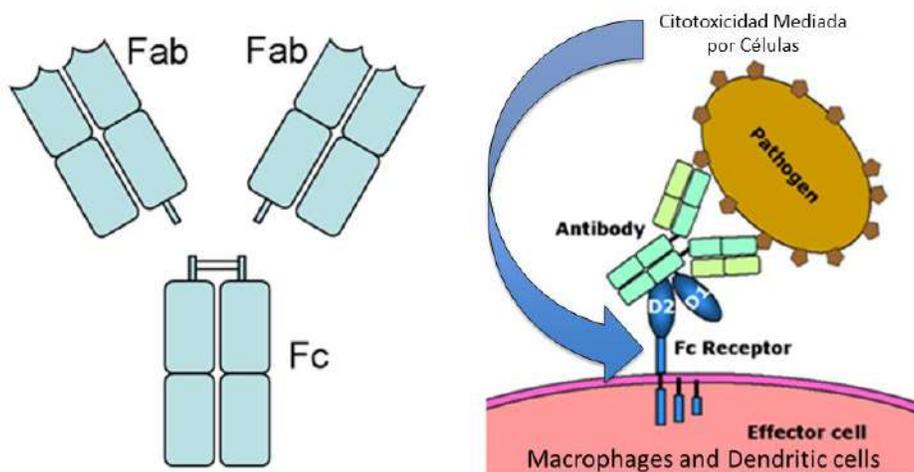


*Capacidad de un anticuerpo para ser combinado con un antígeno.



VENTAJAS DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS HETERÓLOGAS IgY

- Las IgY no se unen a los receptores de Fc (FcR) de los mamíferos.



VENTAJAS DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS HETERÓLOGAS IgY

- No tienen heteroaglutininas (Calzado et al. 2003).

Qué son las aglutininas?

Son globulinas de tipo gamma, producidas por las mismas células que producen los anticuerpos frente a antígenos extraños.

La mayor parte de las aglutininas son moléculas de inmunoglobulina de tipo IgM e IgG.

Qué hacen las aglutininas?

Hacen que los glóbulos rojos se agrupen y así no pueden desempeñar normalmente su función.

Qué es una Heteroaglutinina?

Es una aglutinina producida en la sangre de un animal por la inyección de sangre de otro animal de una especie diferente.



VENTAJAS DEL USO DE INMUNOGLOBULINAS HETERÓLOGAS IgY

- Los anticuerpos de origen aviar contra proteínas y péptidos de mamíferos son altamente conservados filogenéticamente (relación de parentesco entre especies) y se producen de manera más efectiva que los anticuerpos de mamíferos (Karlsson et al. 2004, Schade et al 2005).

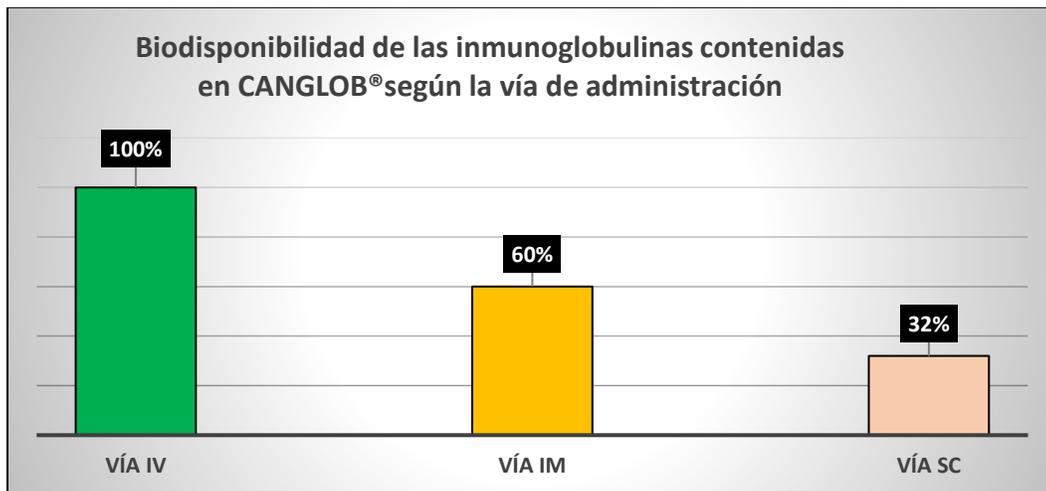
CONJUNTO DE CARACTERÍSTICAS, VENTAJAS y BENEFICIOS DE LOS PRODUCTOS CANGLOB®

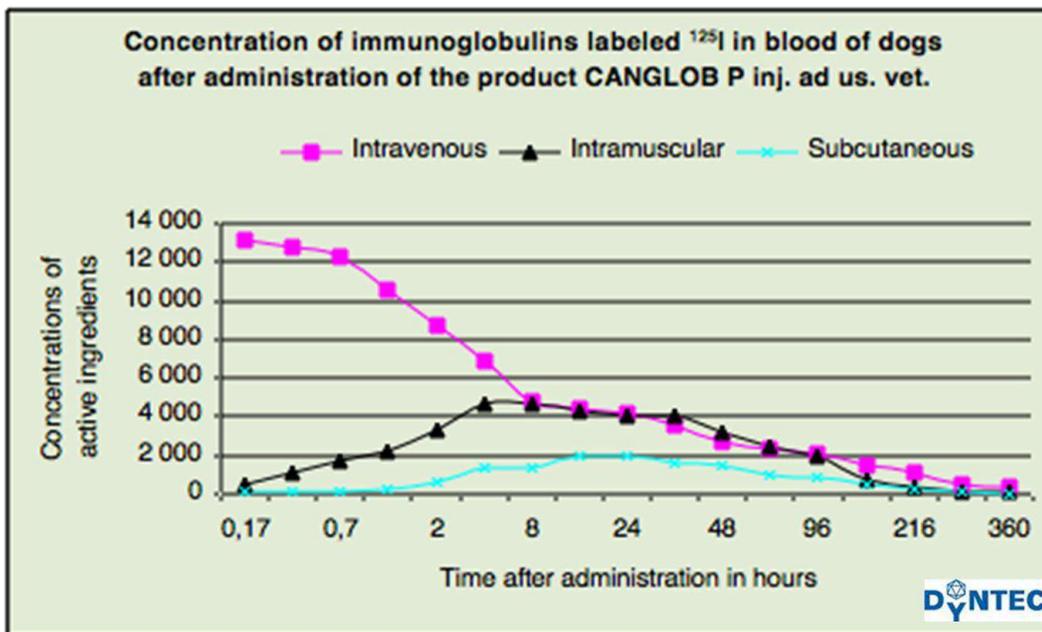
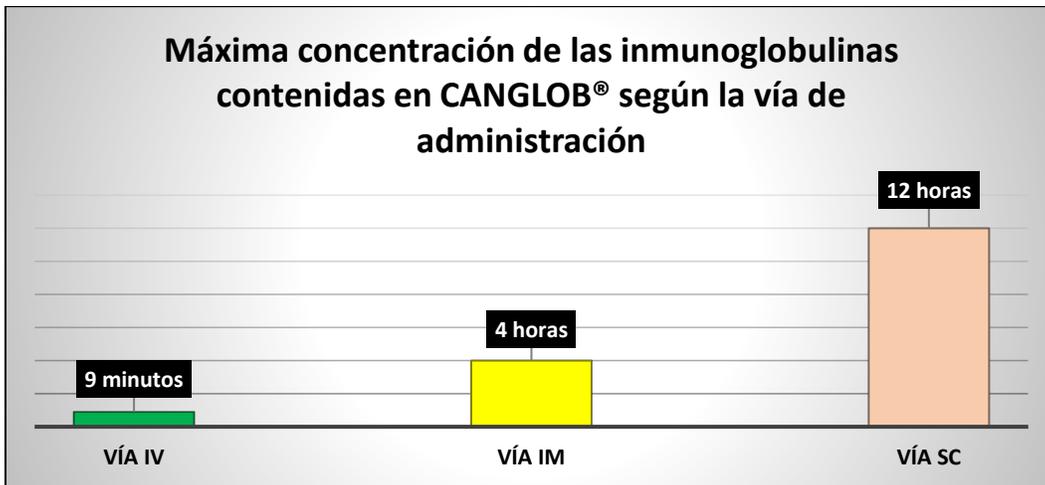
CARACTERÍSTICAS	VENTAJAS	BENEFICIOS
Tecnología de punta para la producción de inmunoglobulinas hiperinmunes (IgY), en huevos de aves (gallinas).	Obtención no invasiva de anticuerpos.	Altos estándares de bienestar animal.
	Las IgY no se unen al factor reumatoide en la sangre.	ALTO perfil de seguridad. No se producen auto anticuerpos.
	Las IgY no activan el sistema de complemento en los mamíferos.	Los anticuerpos específicos no disminuyen su capacidad inmunizante. No hay activación de la respuesta inflamatoria.
	Las IgY no se unen a los receptores de Fc de los mamíferos.	No se activa la Citotoxicidad Dependiente de Anticuerpos.
	Las IgY no tienen heteroaglutininas.	Los glóbulos rojos desempeñan su función normal.
	Los anticuerpos de origen aviar contra proteínas y péptidos de mamíferos son altamente conservados filogenéticamente y se producen de manera más efectiva que los anticuerpos de mamíferos.	Mayor eficiencia.
Alta concentración de inmunoglobulinas específicas contra Parvovirus, Moquillo, Hepatitis, Laringotraqueítis y Parainfluenza canina.	Especificidad en el tratamiento.	Altas posibilidades de obtener mejores resultados en los tratamientos de soporte contra algunas de las principales enfermedades virales que afectan a los perros.

Fácil manejo.	Dosis bajas y exactas para aplicar por diferentes vías.	Favorable relación costo/beneficio.
		Resultados efectivos según la vía que se escoja y de acuerdo la necesidad del paciente o del enfoque del tratamiento.
Alto perfil de seguridad	Mínima presentación de eventos adversos.	Tranquilidad para el MV.

INMUNIDAD... Cómo se adquiere?

Activa	Pasiva
<p>Infección</p>  <p>Vacunación</p> 	<p>Transferencia de anticuerpos maternos</p>  <p>Transfusiones de sangre</p>  <p>Administración de productos de Soluciones Hiperinmunes</p> 





CANBLOB® P

Composición:

Cada ml contiene:

Inmunoglobulina antiparvovirus canino - Min 1.024 HIU*

(*Título de inhibición de la hemaglutinación, en una dilución de muestra, cuando el virus emite una frecuencia del 50% de hemaglutinación completa en una dosis de trabajo determinada).

Especie destino: Perros

Descripción y Uso: Suspensión líquida de inmunoglobulinas heterólogas hiperinmunes purificadas, para asegurar la inmunización pasiva de perros contra **Parvovirus canina**. Para uso terapéutico y profiláctico. Se utilizan para proporcionar inmunidad pasiva en animales en los cuales la inmunización activa no ha sido adecuada, en animales débiles o en animales que van a viajar o que van a ser expuestos a diferentes factores o condiciones de estrés que faciliten la presentación de esta enfermedad.



Acción: Los anticuerpos específicos a través de mecanismos de neutralización y opsonización facilitan la prevención del desarrollo de la enfermedad o, si ya está presente, para aliviar su curso. En la administración IV, se registra un inicio inmediato de la inmunidad y el aprovechamiento de las inmunoglobulinas es la más alta. Después de la administración IM y SC, se registra un inicio ligeramente retrasado de la inmunidad pasiva, siendo esta inmunidad menor en comparación con la administración IV.

Dosis y forma de administración: La dosis de inmunización por animal es de 0.4 ml por 1 kg de peso corporal, independientemente de la edad y el sexo. El producto puede administrarse por vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) o subcutánea (SC). Dependiendo de la ruta de administración, en todos los casos se desarrolla la inmunidad pasiva, cuya duración depende de la cantidad del producto administrado, así como de la frecuencia de las repeticiones de la administración.

Dosis terapéutica: 0,4 ml del producto por 1 kg de peso corporal de un animal diariamente hasta la mejora del estado de salud (puede usarse en animales enfermos).

Dosis profiláctica: 0,4 ml del producto por 1 kg de peso corporal de un animal administrado a intervalos de 5 días (puede usarse en casos de un peligro inmediato por una enfermedad).

La dosis diaria más alta que puede usarse tanto para terapia como para profilaxis es de 0,4 ml del producto por cada kilo de peso corporal del animal.

El veterinario debe evaluar la vía de administración y la duración de la terapia o la de la protección profiláctica.

Contraindicaciones: La administración del producto representa generalmente un estrés inmunobiológico considerable para un animal. En la administración repetida del producto, los animales pueden estar sensibilizados y se puede registrar una incidencia -poco frecuente- de reacciones anafilácticas. El producto está contraindicado, especialmente para uso profiláctico en animales sensibilizados o en el inicio de reacciones alérgicas y anafilácticas en casos de utilización repetida. Las contraindicaciones deben ser consideradas por un veterinario al evaluar la gravedad del curso de una enfermedad y el riesgo de tratamiento con el producto.

Reacciones adversas al medicamento: Con poca frecuencia, la administración del producto puede inducir una reacción alérgica o anafiláctica, lo cual es particularmente cierto en su administración repetida. La reacción general del organismo puede reflejarse en un aumento subfebril de la temperatura, la inapetencia transitoria y la debilidad general.

Precauciones especiales: La administración de inmunoglobulinas heterogéneas estimula la inmunidad pasiva por un período no superior a 7 días. Durante este período, la vacunación con vacunas vivas no es aconsejable. La vía de administración y la duración de la terapia o la de la protección profiláctica debe ser evaluada por un veterinario. Una decisión sobre la terapia o el uso profiláctico del producto puede prevenir reacciones adversas en casos raros.

Uso durante gestación y lactancia: Además de las reacciones generales y esporádicas, no se conocen riesgos que puedan atribuirse a la inmunización pasiva de las madres gestantes y las madres después del parto. A pesar de este hecho, en general, no es recomendable utilizar el producto en hembras en una etapa alta del preñez e inmediatamente después del parto. La inmunización de las madres puede llevarse a cabo en las etapas iniciales y medias de la gestación. La inmunización pasiva de las madres no tiene influencia principal en la protección de sus crías a través de la inmunidad del calostro. Los anticuerpos específicos adquiridos a través de la inmunización pasiva no son transferidos activamente a los cachorros por el calostro. Estos anticuerpos no ejercen reacciones adversas en un cachorro.

Interacciones con otros productos veterinarios: No se conocen interacciones con otros medicamentos. La administración del producto significa un mero suministro de anticuerpos específicos. Por lo que se sabe, la eficacia de una inmunización pasiva no se ve afectada por la administración de otros medicamentos. En una incidencia de reacciones secundarias, debe emplearse terapia adyuvante. En el curso del tratamiento y más de 7 días después, no se recomienda la inmunización activa contra enfermedades para las cuales se diseñó el producto.

Sobredosis: El producto es seguro incluso después de la administración de una dosis doble para administrarse por 1 kg de peso corporal de un animal.

Otros datos farmacéuticos:

Incompatibilidades: Ninguna conocida. Sin embargo, debido a la naturaleza del producto y a la vía de administración, no se recomienda su uso mezclado en el mismo frasco con otros productos.

Duración (vida útil): El producto debe usarse dentro de la vida útil indicada en la etiqueta de cada botella medicinal, es decir, dentro de los 18 meses posteriores a la fecha de fabricación. Una vez abierto, el producto debe utilizarse dentro de las 10 horas siguientes.

Almacenamiento: El producto debe almacenarse en un lugar oscuro y seco a temperaturas entre 2 y 8 °C.

Presentación: Frasco x 6 ml

CANBLOB® D FORTE

Composición:

Cada ml contiene:

Inmunoglobulina **anti moquillo canino** - NLT 320 VNAb 50 *

(*Título de anticuerpos de neutralización del virus en una dilución de muestra, cuando el 50% de los cambios citopáticos provocados por el virus en una dosis de trabajo dada son moderados).



Especie destino: Perros

Descripción y Uso: Suspensión líquida de inmunoglobulinas heterologas hiperinmunes purificadas, para asegurar la inmunización pasiva de perros contra **Moquillo canino**. Para uso terapéutico y profiláctico. Se utilizan para proporcionar inmunidad pasiva en animales en los cuales la inmunización activa no ha sido adecuada, en animales débiles o en animales que van a viajar o que van a ser expuestos a diferentes factores o condiciones de estrés que faciliten la presentación de esta enfermedad.

Acción: Los anticuerpos específicos a través de mecanismos de neutralización y opsonización facilitan la prevención del desarrollo de la enfermedad o, si ya está presente, para aliviar su curso. En la administración IV, se registra un inicio inmediato de la inmunidad y el aprovechamiento de las inmunoglobulinas es la más alta. Después de la administración IM y SC, se registra un inicio ligeramente retrasado de la inmunidad pasiva, siendo esta inmunidad menor en comparación con la administración IV.

Dosis y forma de administración: La dosis de inmunización por animal es de 0.4 ml por 1 kg de peso corporal, independientemente de la edad y el sexo. El producto puede administrarse por vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) o subcutánea (SC). Dependiendo de la ruta de administración, en todos los casos se desarrolla la inmunidad pasiva, cuya duración depende de la cantidad del producto administrado, así como de la frecuencia de las repeticiones de la administración.

Dosis terapéutica: 0,4 ml del producto por 1 kg de peso corporal de un animal diariamente hasta la mejora del estado de salud (puede usarse en animales enfermos).

Dosis profiláctica: 0,4 ml del producto por 1 kg de peso corporal de un animal administrado a intervalos de 5 días (puede usarse en casos de un peligro inmediato por una enfermedad).

La dosis diaria más alta que puede usarse tanto para terapia como para profilaxis es de 0,4 ml del producto por cada kilo de peso corporal del animal.

El veterinario debe evaluar la vía de administración y la duración de la terapia o la de la protección profiláctica.

Contraindicaciones: La administración del producto representa generalmente un estrés inmunobiológico considerable para un animal. En la administración repetida del producto, los animales pueden estar sensibilizados y se puede registrar una incidencia -poco frecuente- de reacciones anafilácticas. El producto está contraindicado, especialmente para uso profiláctico en animales sensibilizados o en el inicio de reacciones alérgicas y anafilácticas en casos de utilización repetida. Las contraindicaciones deben ser consideradas por un veterinario al evaluar la gravedad del curso de una enfermedad y el riesgo de tratamiento con el producto.

Reacciones adversas al medicamento: Con poca frecuencia, la administración del producto puede inducir una reacción alérgica o anafiláctica, lo cual es particularmente cierto en su administración repetida. La reacción general del organismo puede reflejarse en un aumento subfebril de la temperatura, la inapetencia transitoria y la debilidad general.

Precauciones especiales: La administración de inmunoglobulinas heterogéneas estimula la inmunidad pasiva por un período no superior a 7 días. Durante este período, la vacunación con vacunas vivas no es aconsejable. La vía de administración y la duración de la terapia o la de la protección profiláctica debe ser evaluada por un veterinario. Una decisión sobre la terapia o el uso profiláctico del producto puede prevenir reacciones adversas en casos raros.

Uso durante gestación y lactancia: Además de las reacciones generales y esporádicas, no se conocen riesgos que puedan atribuirse a la inmunización pasiva de las madres gestantes y las madres después del parto. A pesar de este hecho, en general, no es recomendable utilizar el producto en hembras en una etapa alta del preñez e inmediatamente después del parto. La inmunización de las madres puede llevarse a cabo en las etapas iniciales y medias de la gestación. La inmunización pasiva de las madres no tiene influencia principal en la protección de sus crías a través de la inmunidad del calostro. Los anticuerpos específicos adquiridos a través de la inmunización pasiva no son transferidos activamente a los cachorros por el calostro. Estos anticuerpos no ejercen reacciones adversas en un cachorro.

Interacciones con otros productos veterinarios: No se conocen interacciones con otros medicamentos. La administración del producto significa un mero suministro de anticuerpos específicos. Por lo que se sabe, la eficacia de una inmunización pasiva no se ve afectada por la administración de otros medicamentos. En una incidencia de reacciones secundarias, debe emplearse terapia adyuvante. En el curso del tratamiento y más de 7 días después, no se recomienda la inmunización activa contra enfermedades para las cuales se diseñó el producto.

Sobredosis: El producto es seguro incluso después de la administración de una dosis doble para administrarse por 1 kg de peso corporal de un animal.

Otros datos farmacéuticos:

Incompatibilidades: Ninguna conocida. Sin embargo, debido a la naturaleza del producto y a la vía de administración, no se recomienda su uso mezclado en el mismo frasco con otros productos.

Duración (vida útil): El producto debe usarse dentro de la vida útil indicada en la etiqueta de cada botella medicinal, es decir, dentro de los 18 meses posteriores a la fecha de fabricación. Una vez abierto, el producto debe utilizarse dentro de las 10 horas siguientes.

Almacenamiento: El producto debe almacenarse en un lugar oscuro y seco a temperaturas entre 2 y 8 °C.

Presentación: Frasco x 6 ml

CANBLOB® DHLaPPi

Composición:

Cada ml contiene:

Inmunoglobulina anti moquillo canino - NLT 320 VNAb 50 *

(*Título de anticuerpos de neutralización del virus en una dilución de muestra, cuando el 50% de los cambios citopáticos provocados por el virus en una dosis de trabajo dada son moderados).

Inmunoglobulina anti hepatitis y laringotraqueítis canina - NLT 160 VNAb 50 * (*Título de anticuerpos de neutralización del virus en una dilución de muestra, cuando el 50% de los cambios citopáticos provocados por el virus en una dosis de trabajo dada son moderados).

Inmunoglobulina antiparvovirus canino - Min 1.024 HIU* (*Título de inhibición de la hemaglutinación, en una dilución de muestra, cuando el virus emite una frecuencia del 50% de hemaglutinación completa en una dosis de trabajo determinada).

Inmunoglobulina anti parainfluenza canina - NLT 64 HIU ** (**Título de inhibición de la hemaglutinación, en una dilución de muestra, cuando el virus emite una frecuencia del 50% de hemaglutinación completa en una dosis de trabajo determinada).

Especie destino: Perros

Descripción y Uso: Suspensión líquida de inmunoglobulinas heterólogas hiperinmunes purificadas, para asegurar la inmunización pasiva de perros contra **Moquillo, Hepatitis, laringotraqueítis, Parvovirus y parainfluenza canina**. Para uso terapéutico y profiláctico. Se utilizan para proporcionar inmunidad pasiva en animales en los cuales la inmunización activa no ha sido adecuada, en animales débiles o en animales que van a viajar o que van a ser expuestos a diferentes factores o condiciones de estrés que faciliten la presentación de estas enfermedades.

Acción: Los anticuerpos específicos a través de mecanismos de neutralización y opsonización facilitan la prevención del desarrollo de la enfermedad o, si ya está presente, para aliviar su curso. En la administración IV, se registra un inicio inmediato de la inmunidad y el aprovechamiento de las inmunoglobulinas es la más alta. Después de la administración IM y SC, se registra un inicio ligeramente retrasado de la inmunidad pasiva, siendo esta inmunidad menor en comparación con la administración IV.

Dosis y forma de administración: La dosis de inmunización por animal es de 0.4 ml por 1 kg de peso corporal, independientemente de la edad y el sexo. El producto puede administrarse por vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) o subcutánea (SC). Dependiendo de la ruta de administración, en todos los casos se desarrolla la inmunidad pasiva, cuya duración depende de la cantidad del producto administrado, así como de la frecuencia de las repeticiones de la administración.

Dosis terapéutica: 0,4 ml del producto por 1 kg de peso corporal de un animal diariamente hasta la mejora del estado de salud (puede usarse en animales enfermos).

Dosis profiláctica: 0,4 ml del producto por 1 kg de peso corporal de un animal administrado a intervalos de 5 días (puede usarse en casos de un peligro inmediato por una enfermedad).



La dosis diaria más alta que puede usarse tanto para terapia como para profilaxis es de 0,4 ml del producto por cada kilo de peso corporal del animal.

El veterinario debe evaluar la vía de administración y la duración de la terapia o la de la protección profiláctica.

Contraindicaciones: La administración del producto representa generalmente un estrés inmunobiológico considerable para un animal. En la administración repetida del producto, los animales pueden estar sensibilizados y se puede registrar una incidencia -poco frecuente- de reacciones anafilácticas. El producto está contraindicado, especialmente para uso profiláctico en animales sensibilizados o en el inicio de reacciones alérgicas y anafilácticas en casos de utilización repetida. Las contraindicaciones deben ser consideradas por un veterinario al evaluar la gravedad del curso de una enfermedad y el riesgo de tratamiento con el producto.

Reacciones adversas al medicamento: Con poca frecuencia, la administración del producto puede inducir una reacción alérgica o anafiláctica, lo cual es particularmente cierto en su administración repetida. La reacción general del organismo puede reflejarse en un aumento subfebril de la temperatura, la inapetencia transitoria y la debilidad general.

Precauciones especiales: La administración de inmunoglobulinas heterogéneas estimula la inmunidad pasiva por un período no superior a 7 días. Durante este período, la vacunación con vacunas vivas no es aconsejable. La vía de administración y la duración de la terapia o la de la protección profiláctica debe ser evaluada por un veterinario. Una decisión sobre la terapia o el uso profiláctico del producto puede prevenir reacciones adversas en casos raros.

Uso durante gestación y lactancia: Además de las reacciones generales y esporádicas, no se conocen riesgos que puedan atribuirse a la inmunización pasiva de las madres gestantes y las madres después del parto. A pesar de este hecho, en general, no es recomendable utilizar el producto en hembras en una etapa alta del preñez e inmediatamente después del parto. La inmunización de las madres puede llevarse a cabo en las etapas iniciales y medias de la gestación. La inmunización pasiva de las madres no tiene influencia principal en la protección de sus crías a través de la inmunidad del calostro. Los anticuerpos específicos adquiridos a través de la inmunización pasiva no son transferidos activamente a los cachorros por el calostro. Estos anticuerpos no ejercen reacciones adversas en un cachorro.

Interacciones con otros productos veterinarios: No se conocen interacciones con otros medicamentos. La administración del producto significa un mero suministro de anticuerpos específicos. Por lo que se sabe, la eficacia de una inmunización pasiva no se ve afectada por la administración de otros medicamentos. En una incidencia de reacciones secundarias, debe emplearse terapia adyuvante. En el curso del tratamiento y más de 7 días después, no se recomienda la inmunización activa contra enfermedades para las cuales se diseñó el producto.

Sobredosis: El producto es seguro incluso después de la administración de una dosis doble para administrarse por 1 kg de peso corporal de un animal.

Otros datos farmacéuticos:

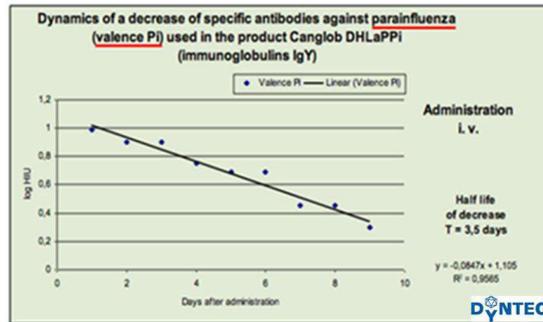
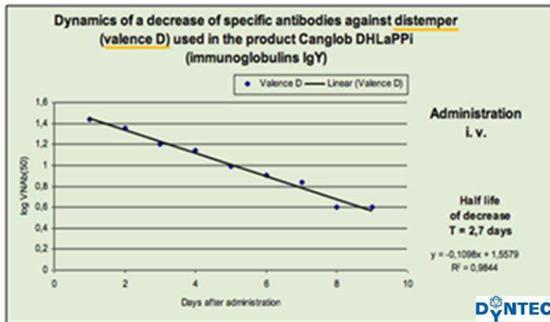
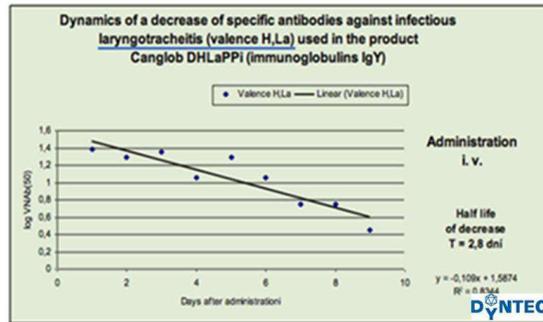
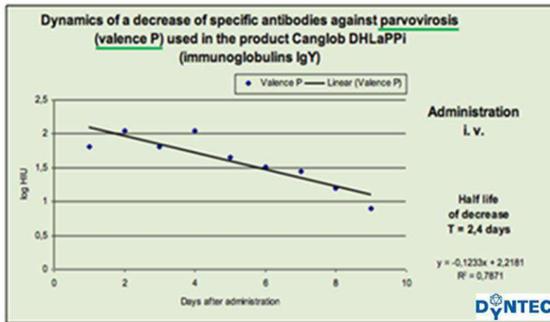
Incompatibilidades: Ninguna conocida. Sin embargo, debido a la naturaleza del producto y a la vía de administración, no se recomienda su uso mezclado en el mismo frasco con otros productos.

Duración (vida útil): El producto debe usarse dentro de la vida útil indicada en la etiqueta de cada botella medicinal, es decir, dentro de los 18 meses posteriores a la fecha de fabricación. Una vez abierto, el producto debe utilizarse dentro de las 10 horas siguientes.

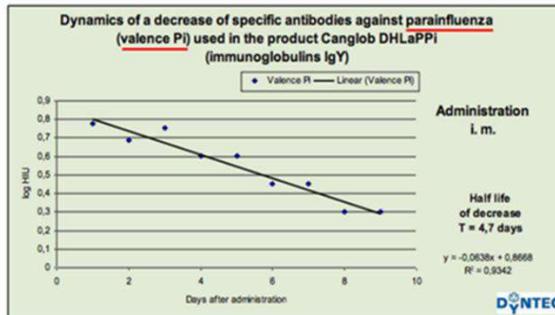
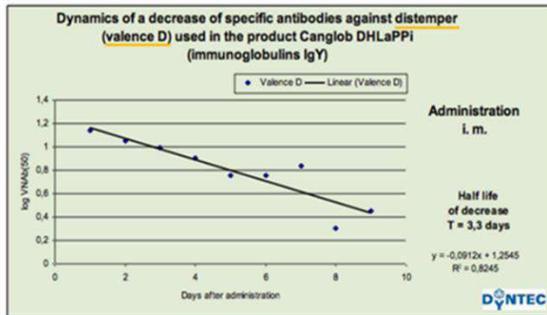
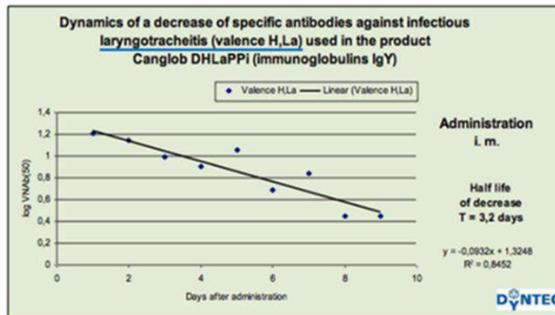
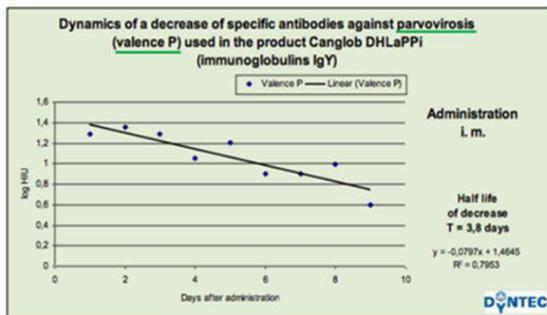
Almacenamiento: El producto debe almacenarse en un lugar oscuro y seco a temperaturas entre 2 y 8 °C.

Presentación: Frasco x 6 ml

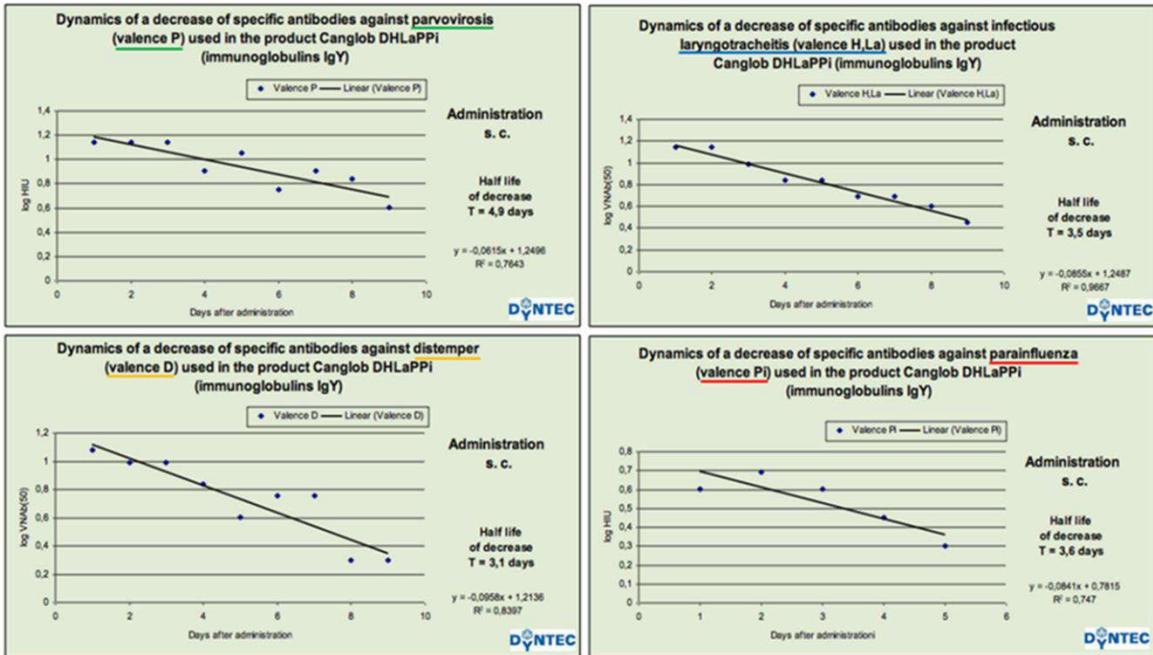
DINÁMICA DE LA CAÍDA DE LAS INMUNOGLOBULINAS IgY PARA CADA UNA DE LAS VALENCIAS CONTENIDAS EN CANGLOB® DHLaPPI CUANDO EL PRODUCTO ES ADMINISTRADO POR VÍA INTRAVENOSA



DINÁMICA DE LA CAÍDA DE LAS INMUNOGLOBULINAS IgY PARA CADA UNA DE LAS VALENCIAS CONTENIDAS EN CANGLOB® DHLaPPI CUANDO EL PRODUCTO ES ADMINISTRADO POR VÍA INTRAMUSCULAR



**DINÁMICA DE LA CAÍDA DE LAS INMUNOGLOBULINAS IgY PARA CADA UNA DE LAS VALENCIAS
CONTENIDAS EN CANGLOB® DHLaPPI CUANDO EL PRODUCTO ES ADMINISTRADO POR VÍA SUBCUTÁNEA**



CUESTIONARIO DE AUTOEVALUACIÓN PARTE II

1. Las IgY se descubrieron en _____ y se redescubrieron hace _____

2. Las IgY se han utilizado en diferentes campos, por favor nómbralos:

3. Qué relación hay entre la biotecnología de producción de las IgY y la resistencia bacteriana?

4. Por favor describa brevemente qué son las IgY _____

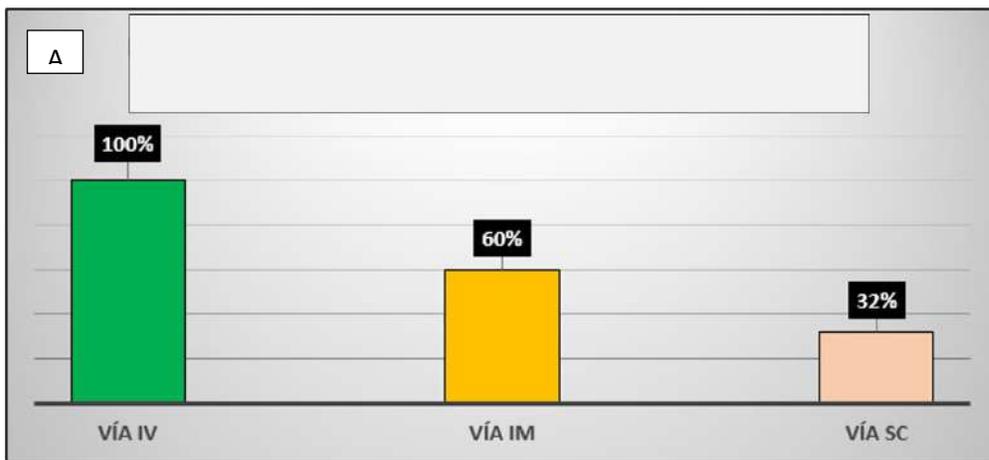
5. Por favor describa:

CONJUNTO DE CARACTERÍSTICAS, VENTAJAS y BENEFICIOS DE LOS PRODUCTOS CANGLOB®

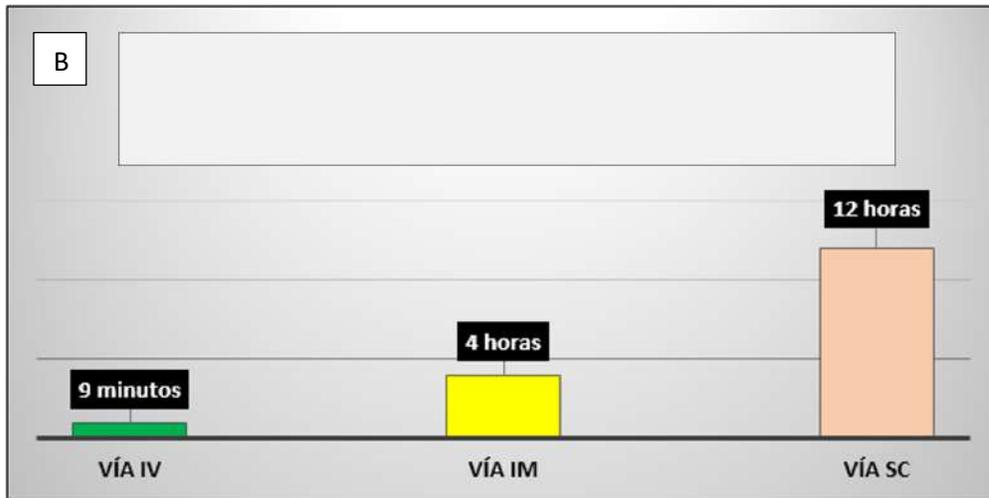
CARACTERÍSTICAS	VENTAJAS	BENEFICIOS

6. Por favor explique cuáles son los pasos de producción para obtener Inmunoglobulinas Y:

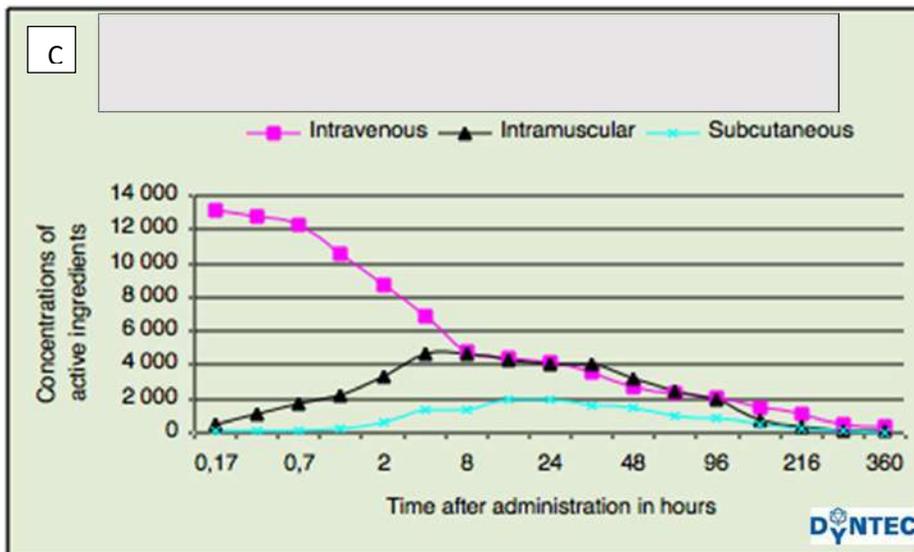
7.Cuál sería el título para los siguientes gráficos y en el recuadro por favor de una breve explicación de lo que cada uno de ellos significa:



A:



B:



C:

8. Qué es CANGLOB®:

9. **Cómo actúa CANGLOB®:**

10. **Hablando de anticuerpos, qué es Neutralización y Opcionización?**

11. **Cuál es el esquema de dosificación para CANGLOB®:**

12. **Puedo aplicar 0.8 ml de CANGLOB® diario?**

Sí___ No___

13. **Cuál es la dosis máxima diaria recomendada?**

14. **Es recomendable usar CANGLOB® en animales presensibilizados a hacer reacciones alérgicas?**

Sí___ No___

15. **En términos generales después de aplicar CABGLOB® por cualquiera de las vías recomendadas, cuál podría ser el tiempo máximo en que se van a encontrar anticuerpos en sangre?**

16. **Qué significa CANGLOB® para usted?**

17. Después de haber estudiado este manual, con sus palabras por favor describa ¿cuál sería su “Círculo de Oro” para CANGLOB®?



“La gente no compra lo que uno hace, compra el por qué lo hace”

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS CONSULTADAS:

1. Importancia de las inmunoglobulinas aviares y sus aplicaciones en inmunoensayos. Hansen Wilber Murcia Gutiérrez. Magíster en Microbiología. Universidad Nacional de Colombia. Docente investigador. Centro de investigación y desarrollo Fundación Universitaria del Área Andina. Bogotá. hmurcia@areandina.edu.co. Revista TEORÍA y PRAXIS INVESTIGATIVA. Volúmen 4. Julio-Diciembre de 2009.
2. Biotecnología de la Inmunoglobulina Y (IgY) en animales domésticos como preventivo o terapéutico en enfermedades entéricas - Pamela Romero^a., Alejandra P. Magnoli^a., y María F. Peralta^{a*} ^aDepartamento de Producción Animal, Cátedra de Producción Avícola. Facultad de Agronomía y Veterinaria. Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta 36 Km 601, CP. 5800 – Río Cuarto – Córdoba – Argentina. *Correo electrónico: mperalta@ayv.unrc.edu.ar. REDVET Electrónica. Volúmen 15, N°
3. Parvovirus canina/parvovirus canino tipo 2. Patricio Berríos Etcheagaray. Actualización 2013.
4. Parvovirus canino. Fuente: http://axonveterinaria.net/web_axoncomunicacion/auxiliarveterinario/13/13-Parvovirus.pdf
5. ARTÍCULO 059: DIAGNÓSTICO DE DISTEMPER CANINO. *Leonardo D. Mauro MV*. Profesional Independiente - Buenos Aires, Rep. Argentina. Fuente: www.veterinaria.org
6. ARTÍCULO 076: PRINCIPIOS EM LA INMUNIZACIÓN CONTRA DISTEMPER CANINO. *Leonardo D. Mauro MV*. Profesional Independiente - Buenos Aires, Rep. Argentina. Fuente: www.veterinaria.org
7. Distemper canino: estado actual. M. J.G Appel and B. A. Summers. James A. Baker Institute for Animal Health, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, New York, USA. (23-Nov-1999).
8. Hepatitis Infecciosa canina. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. Unidad Laguna - División Regional de Ciencia Animal. Arturo Esquivel Zamora. Enero de 2017.
9. Manejo de la traqueobronquitis infecciosa canina (TIC) "Tos de las Perreras". Revista Electrónica de Veterinaria REDVET ISSN 1695-750 Vol. VII, N° 02, Febrero 2006. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>
10. Appel M., Bemis DA., The canine contagious respiratory disease complex (kennel cough). Cornell Vet. 1978 Jan;68 Suppl. 7:70-5.
11. Dossier del producto CANGLOB®. Dyntec Spol. s.r.o. República Checa. www.dyntec.cz