



**Facultad de Ciencias Veterinarias**

**U.N.C.P.B.A.**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA INFECCIÓN  
POR CORONAVIRUS FELINO: PATOGENIA,  
SIGNOLOGÍA CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.**

**Puente, Gabriela; Giangreco, Sergio; Nieto Farias, María Victoria; Dolcini, Guillermina.**

**Marzo 2018**

**Tandil**

# **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA INFECCION POR CORONAVIRUS FELINO: PATOGENIA, SIGNOLOGÍA CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.**

Tesina de la Orientación de Sanidad Animal, presentada como parte de los requisitos para optar al grado de Veterinario de la estudiante Gabriela Puente

Tutor: **Veterinario Giangreco, Sergio**

Director: **Doctora Dolcini, Guillermina**

Codirector: **Veterinaria Nieto Farias, María Victoria**

Evaluador: **Veterinario Morán, Pedro**

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

Antes que nada, quisiera agradecer a esta Facultad por permitirme la posibilidad de estudiar lo que siempre me gusto. A mi directora Guillermina Dolcini y mi co-directora María Victoria Nieto Farias, por guiarme y ayudarme con la mejor predisposición a lograr esto.

A mi familia, mis padres, que desde el minuto uno me apoyaron en todo y fueron los grandes promotores para que pudiera lograr todo esto, me dieron la posibilidad de estudiar, a mi pareja que siempre me motivo a terminar y lograr mis objetivos, y a mis amigas incondicionales que estando cerca o lejos me escuchaban y aconsejaban.

## **RESUMEN**

En la presente tesina se desarrollará una revisión bibliográfica referida a la patogenia del Coronavirus Felino (CoVf), el cual produce una enfermedad fatal llamada “peritonitis infecciosa felina” (PIF). Es altamente mortal en gatos menores de dos años de edad y presenta una mayor incidencia en lugares donde hay superpoblación de estos animales. La PIF tiene dos formas de presentación: una húmeda más agresiva, que produce acúmulo de líquido en diversas cavidades del organismo; y una seca menos agresiva, pero igualmente fatal que genera lesiones granulomatosas en diversos órganos. El desarrollo de cualquier presentación se encuentra relacionado con la inmunidad del huésped y con la patogenicidad del virus. El objetivo de este trabajo es realizar una descripción de la patogenia de las distintas presentaciones del CoVf y relacionarlas con los signos clínicos para facilitar el diagnóstico clínico en la consulta veterinaria y poder realizar un tratamiento paliativo adecuado.

**PALABRAS CLAVES:** coronavirus, peritonitis, patogenia

## ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN	1
- ETIOLOGÍA	1
- EPIDEMIOLOGÍA Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN	4
- INMUNIDAD	5
- PATOGENIA	6
- SIGNOS CLÍNICOS	7
. PIF efusiva o húmeda	7
. PIF no efusiva o seca	9
- DIAGNÓSTICO	11
. Examen clínico	11
. Hematología	12
. Examen de efusiones	12
. Serología	13
. Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR)	14
. Histopatología e inmunohistoquímica	14
- TRATAMIENTO	15
. Inmunosupresores y citostáticos	15
. Interferón-alfa	16
. Antimicrobianos y antivirales	16
- PRONÓSTICO	17
- PREVENCIÓN Y MANEJO	17
- DISCUSIÓN	18
- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

## INTRODUCCIÓN

La peritonitis infecciosa felina también llamada PIF, es una enfermedad fatal, provocada por el coronavirus felino (CoVf). Su diagnóstico es creciente en la clínica diaria y se puede presentar de forma aguda o crónica. Esta infección se caracteriza por un severo daño inflamatorio de las membranas serosas, provocando una vasculitis y una lesión piogranulomatosa generalizada en pulmones, hígado, tejido linfático y cerebro.

La infección con CoVf produce dos formas clínicas de enfermedad, dependiendo de la inmunidad del gato y de la patogenicidad del virus: puede dar una enteritis leve o desarrollar PIF (Franci, 2016).

Los animales que cursan clínicamente con PIF, dependiendo en gran parte de su inmunidad particular, pueden desarrollar dos formas de la enfermedad: clasificadas en PIF seca y PIF húmeda. La PIF seca produce las lesiones piogranulomatosas de carácter multiorgánico. La PIF húmeda se caracteriza principalmente por efusiones en abdomen, tórax y pericardio.

Dentro de cada serotipo del CoVf hay 2 biotipos, cada uno provoca distintos resultados de la enfermedad.

Debido a que es una enfermedad subdiagnosticada en la clínica diaria, y que sus signos clínicos no son específicos, resulta interesante poder desarrollar la patogenia, signología clínica, tratamiento y formas de diagnóstico y prevención de la PIF, para colaborar con el veterinario clínico en su diagnóstico.

La búsqueda de información se desarrolló durante un periodo de unos 12 meses aproximadamente, desde mediados de diciembre del 2016 a diciembre del 2017.

## ETIOLOGÍA

El CoVf es un virus envuelto, de cadena simple de ARN de polaridad positiva, perteneciente a la familia *Coronaviridae*. La familia *Coronaviridae* pertenece al orden *Nidovirales*; en 2005 se subdividió a dicha familia en dos subfamilias: *Coronavirinae* y *Torovirinae*. Dentro de la subfamilia *Coronavirinae* se incluyen 4 géneros, *Alpha*, *Beta*, *Delta* y *Gammacoronavirus*. Gran parte de los virus de interés veterinario se clasifican como *Alphacoronavirus 1* según el *International*

Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV - <https://talk.ictvonline.org/>) (FIGURA 1).

El nombre “coronavirus” deriva de la forma de corona observada en los viriones envueltos a la microscopía electrónica; son esféricos, pleomórficos, tienen grandes peplómeros en forma de masa y la nucleocápside es helicoidal. El genoma de los virus de la familia *Coronaviridae* consta de una sola molécula de ARN lineal en sentido positivo, que le da la característica de ser infeccioso (Dolcini, en prensa). (FIGURA 2)

El genoma de CoVF mide aproximadamente 29kb y muestra la típica organización del genoma de los coronavirus. (De Groot *et al.*, 1988; Dye and Siddell, 2005; Tekes *et al.*, 2008). (FIGURA 3)

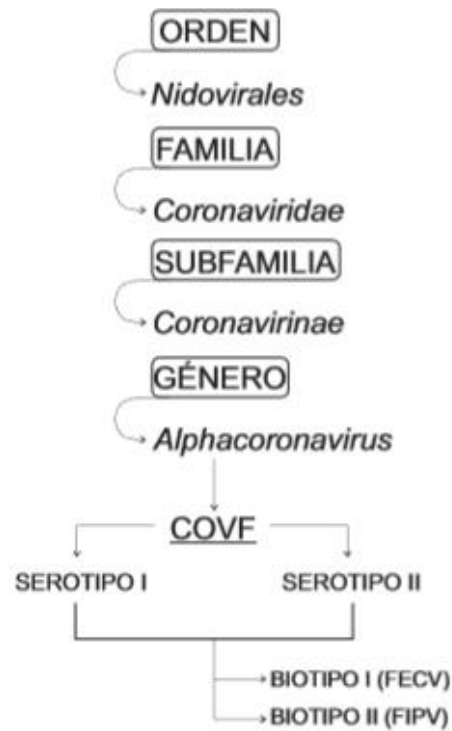
Las proteínas estructurales del virión incluyen la proteína de la nucleocápside que interactúa con el ARN viral y mantiene la base estructural de la nucleocápside helicoidal, y 3 proteínas de la envoltura/espículas:

- 1- la glicoproteína principal de las espículas que está en el extremo y le da a los viriones la apariencia de corona;
- 2- la proteína de transmembrana M que se dispone en trímero atravesando la bicapa lipídica de la envoltura;
- 3- y una proteína de transmembrana menor que junto con la proteína M es esencial para el ensamblaje del virión.

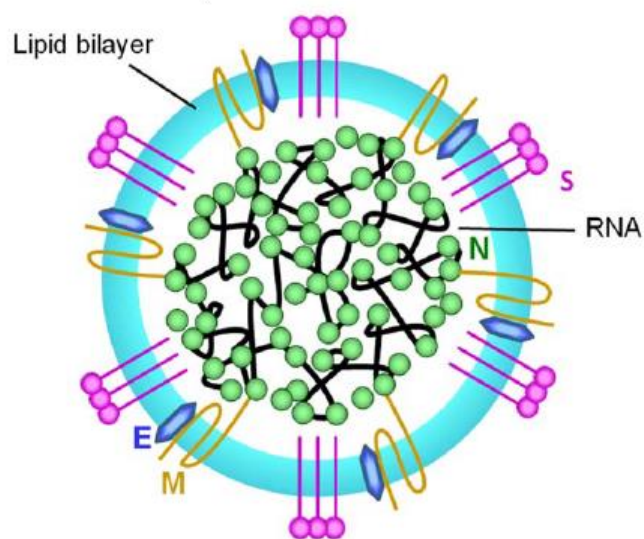
Además de las proteínas estructurales, los coronavirus son únicos entre los nidovirus porque sus genomas codifican un número variable de proteínas no estructurales que son prescindibles para la replicación del virus *in vitro*, pero que aumentan la aptitud del virus *in vivo* (Dolcini, en prensa).

El tropismo de los coronavirus está determinado en gran medida por la proteína S, que media la unión al receptor celular y la fusión de los viriones a la membrana plasmática o dentro de los endosomas celulares. La aminopeptidasa (APN) sirve como receptor para el CoVF; esta molécula está ampliamente distribuida en muchos tipos celulares como los epitelios respiratorios y entéricos, y células neuronales y gliales. Una vez que el receptor viral se une a la APN, el virus penetra a la célula, etapa que involucra la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática o endosomal. El dominio de transmembrana de la proteína S parece inducir cambios

conformacionales luego de la unión virus-receptor celular. El virus pierde su cápside y libera el ARN genómico en el citoplasma celular. La replicación ocurre enteramente en el citoplasma (Dolcini, en prensa).

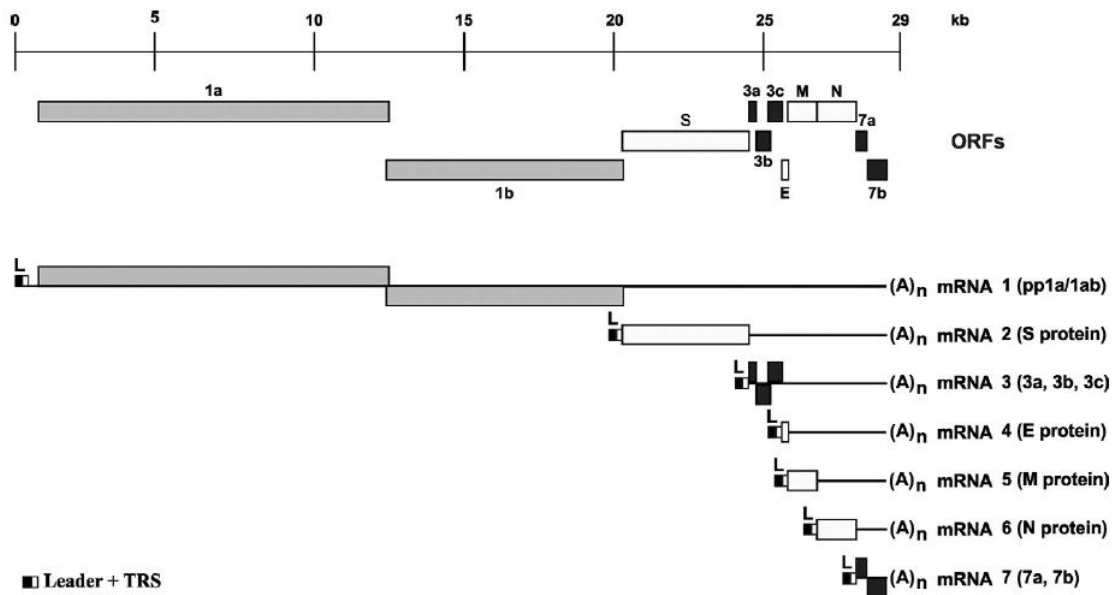


**FIGURA 1:** Taxonomía (Gabriela Puente, modificado de ICTV).



**FIGURA 2:** Estructura del CoVF (Belouzard S, *et al* 2010).





**FIGURA 3:** Estructura del genoma del CoVF. (De Groot *et al.*, 1988)

## EPIDEMIOLOGÍA Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El CoVF puede causar infección tanto en gatos domésticos como salvajes. (Hofmann-Lehmann *et al.*, 1996). Aproximadamente entre el 20-60% de los gatos domésticos son seropositivos a este coronavirus, y la seropositividad aumenta hasta un 90% en refugios y criaderos. (Holdatsu *et al.*, 1992; Pedersen, 2009). Dependiendo de la patogenicidad del CoVF, este se divide en Coronavirus entérico felino (FECV) o en virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV).

La edad es un factor muy importante a considerar, ya que el 70% de los gatos afectados con CoVF es menor al año de edad (Addie *et al.*, 1990). Los gatitos pierden su inmunidad calostrual a las 6 a 10 semanas de edad, que coincide con un período de alto estrés (destete, cambio de hábitat, ingreso a otro criadero, etc.), a la vez que el sistema inmunológico no está totalmente desarrollado, estando más predispuestos a desarrollar PIF. La mortalidad se inicia brevemente después del destete y llega a su máximo entre los 8 y 18 meses de

edad, luego declina en forma abrupta con muy pocos enfermos después de los 2 años. (Lutz *et al.*, 2002; Paludi y Minovich, 2011).

La transmisión del virus es vía oro-fecal, y principalmente afecta los enterocitos (Pedersen 2009). Los gatos con infección persistente eliminan el virus al ambiente de manera continua o intermitente por medio de las heces a partir de una semana después de la infección y por largos períodos. Por lo general los gatos afectados se mantienen aparentemente sanos y desempeñan un papel importante en la epidemiología del virus, ya que pueden diseminarlo y ser fuente de transmisión. (Pedersen *et al.*, 2008).

Basado en las características serológicas, el CoVF se clasifica en dos serotipos: el serotipo I que produce la mayor parte de las infecciones naturales en Europa y América (80-95%) (Benetka *et al.*, 2004; Kummrow *et al.*, 2005) y el serotipo II que es menos común y está descrito sólo en Asia (Sharif *et al.*, 2010; An *et al.*, 2011; Amer *et al.*, 2012). Hay una evidencia consistente que el serotipo II proviene de una doble recombinación homóloga de serotipo I CoVF y el coronavirus canino (CCoV). (Herrewegh *et al.*, 1997; Haijema *et al.* 2007; Decaro and Buonavoglia, 2008).

## **INMUNIDAD**

Los anticuerpos de la madre generalmente le proveen protección hasta las 5 a 6 semanas de vida. A las 8 semanas, los anticuerpos maternos se tornan indetectables. Esta inmunidad parece ser muy importante en la patogenia de la enfermedad. Se ha demostrado que los gatos que se han mantenido sanos luego de una infección experimental con CoVF, han mostrado tener una mejor respuesta inmune celular que aquellos que progresaron a PIF.

El rol de la inmunidad humoral contra el PIF es ambiguo. Se han observado cursos más cortos y muertes más tempranas en gatos con anticuerpos pre-existentes. En cuanto a la respuesta de anticuerpos frente al virus, se sabe que éstos son neutralizantes *in vitro*, pero *in vivo* parecen ocasionar lo contrario y tienen un efecto facilitante a la infección. Cuando se realiza con éxito la unión anticuerpo-virus, se previene efectivamente la unión virus-célula hospedadora, pero se produce secundariamente un aumento de la fagocitosis viral por parte

de los macrófagos, mediante los receptores del complemento. A este efecto se le llama “ampliación dependiente de anticuerpos (Pedersen *et al.*, 2008).

## **PATOGENIA**

Uno de los biotipos encontrados en ambos serotipos, es el virus virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV) que se encuentra con menos frecuencia pero es el causante de la PIF. El entendimiento actual es que la FIPV surge durante de la infección *in vivo* a partir de una mutación genética de FECV (Pedersen *et al.*, 1881; Poland *et al.*, 1996).

Actualmente se cree que los FIPV surgen de la mutación interna de FECV endémicos, que se cree que ocurre en aproximadamente 1% -5% de los gatos con infecciones entéricas, lo que provoca la capacidad del virus para infectar monocitos sanguíneos y macrófagos tisulares. La infección resultante de estas células es un sello distintivo de PIF, que permite la diseminación sistémica y la activación de los macrófagos, con eventos concomitantes mediados por la inmunidad que conducen a la muerte. Hasta la fecha, la mutación precisa o las mutaciones que causan un cambio en el biotipo CoVF no han sido identificadas (Pedersen *et al.*, 2008).

Si la inmunidad celular e intestinal del gato es eficiente, y el virus posee una baja patogenicidad, se replicará sólo en intestino, y los signos clínicos estarán ausentes o el animal presentará solamente una leve diarrea (Scherk, 2017).

El evento responsable de la enfermedad grave es el desarrollo de vasculitis. Si el virus es altamente patógeno/virulento, escapa del intestino y da una infección sistémica, la cual se clasifica en PIF húmeda o seca dependiendo de una inmunidad pobre o moderada, respectivamente. La PIF húmeda se caracteriza por una vasculitis inmunomediada con pérdida de líquido rico en proteínas desde los vasos sanguíneos a las cavidades corporales. La PIF seca o granulomatosa, se relaciona con la formación de lesiones piogranulomatosas en distintos órganos. Independientemente del origen del cambio en la patogenia del virus, la peritonitis infecciosa felina una vez instaurada se caracteriza por generar un tropismo hacia los monocitos. Estos monocitos infectados liberan citoquinas, como TNF- $\alpha$  e IL-1. Estas citoquinas sobre estimulan la expresión de adhesinas endoteliales y cuando el monocito

infectado toma contacto con estas adhesinas se comienza a adherir al endotelio. El monocito libera metaloproteasas, las cuales debilitan las uniones entre las células del endotelio, permitiendo la diapédesis y filtrado el plasma fuera del endotelio vascular. Aquí, el monocito fuera del vaso se diferencia a macrófago activado, el cual secreta citoquinas pro-inflamatorias, causando que se expresen más adhesinas endoteliales, atrayendo más monocitos y neutrófilos al área. Luego comienzan a llegar algunos linfocitos; estas células se acumulan y se empaquetan, determinando la inflamación granulomatosa y formando el piogranuloma perivascular, que es la lesión característica de la PIF (Addie *et al.*, 1990).

## **SIGNOS CLÍNICOS**

El periodo de incubación *in vivo* es variable, pudiendo ser desde semanas a meses, y el inicio de los signos en los gatitos puede llegar a ser muy rápido (Carter y Wise, 2005). Una vez desencadenada la enfermedad casi siempre es progresiva y fatal (Tilley, 2008). Los signos clínicos de la PIF son muy variables dependiendo de la distribución de las lesiones piogranulomatosas y la variada distribución de la vasculitis (Addie *et al.*, 2009).

Los signos clínicos tienen una fase prodrómica común, tanto para PIF húmedo como PIF seco, y entre éstos tenemos:

- Anorexia
- Hipertermia persistente
- Hipergamaglobulemia

Es una etapa en la que el estado general del animal está bien, no hay pérdida de peso, tiene una evolución de días a semanas, y no hay mejora con la medicación (Scherk, 2017).

### **- PIF efusiva o húmeda**

Es la forma más fulminante de la enfermedad, con un inicio rápido y un curso clínico más corto que la forma seca. Generalmente la muerte sobreviene a los dos meses de iniciados los signos clínicos. La vasculitis y la perivasculitis son las lesiones predominantes de esta forma de enfermedad. El incremento de la permeabilidad vascular secundaria a la perivasculitis por el depósito de

complejos inmunes permite la acumulación de líquido rico en proteínas y fibrina en la cavidad peritoneal y pleural, y también en los espacios como la cavidad pericárdica, subcapsular renal y escroto (Paludi y Minovich, 2004). La manifestación clínica más importante es la ascitis (acúmulo de líquido en la cavidad abdominal), que produce un abdomen péndulo, distendido y con la prueba de rebote positivo; a la palpación no manifiestan signos de dolor. (Ettinger, 1989; Paludi y Minovich, 2004) (FIGURAS 4 y 5). A su vez, pueden presentarse signos hepáticos, vómitos y episodios de diarrea y constipación por la importante distensión abdominal e inflamación de los órganos por el acúmulo de líquido abdominal (Paludi y Minovich, 2004).



**FIGURA 4:** Gato con abdomen péndulo (Franci, 2016).



**FIGURA 5:** Forma húmeda con importante colecta abdominal (Addie *et al.*, 2009).

**- PIF no efusiva o seca**

Tiene un curso de evolución más lento que la forma húmeda, pero pocos gatos sobreviven más de un año. A veces sólo se compromete el sistema nervioso central o los ojos (Paludi y Minovich, 2004; Sparkes, 2008). Si bien la forma húmeda es la que más comúnmente se presenta, la proporción de gatos con PIF seca parece estar aumentando en las últimas décadas (Pedersen, 2009).

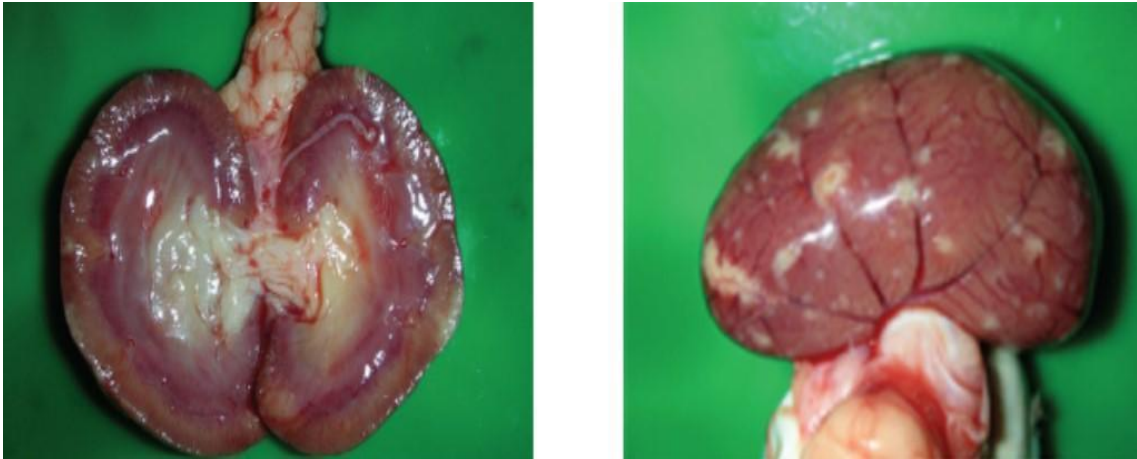
La lesión predominante de esta forma de presentación de enfermedad es el piogranuloma. La ubicación de éstos es variable, pueden estar en los mesenterios o ser parenquimatosos; en muchas ocasiones se encuentran muy expandidos y en otras sólo se observan pequeñas lesiones aisladas. Suelen evidenciarse a la necropsia en todos los órganos de la cavidad abdominal y también en muchas ocasiones expandidas en la cavidad torácica, sobre todo en la pleura parietal (Paludi y Minovich, 2011) (FIGURA 6).

El compromiso ocular, tanto como la forma que afecta el SNC, es mucho más probable que ocurra en este tipo de PIF.

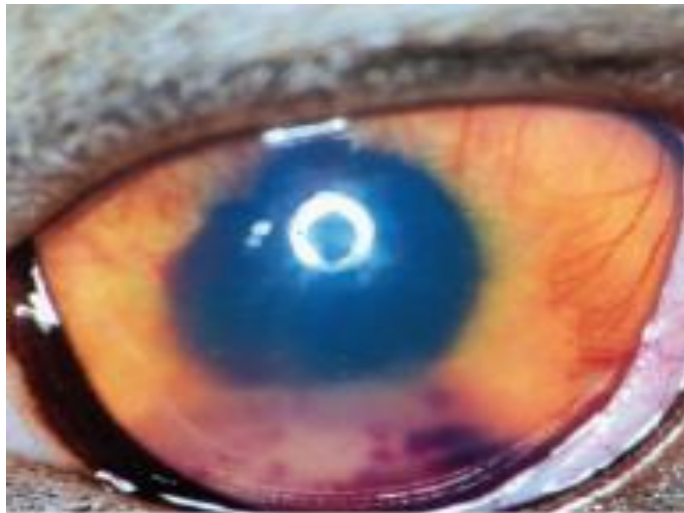
A nivel ocular es más común que ocurra uveítis/corioretinitis, y a nivel del SNC produce paresia posterior, ataxia e hiperestesia (Goodhead, 1996) (FIGURA 7).

También puede haber signología a nivel intestinal, aunque es menos común en esta forma de PIF. Se manifiesta con vómitos y diarrea por un periodo de tres meses aproximadamente. A la palpación se siente una masa intestinal,

debiendo realizarse un diagnóstico diferencial con obstrucciones intestinales o linfomas de la papila ileal, entre otros. (Kipar *et al.*, 1999; Paludi y Minovich, 2004) (FIGURA 8).



**FIGURA 6:** Lesión granulomatosa en riñón (Sharif *et al.*, 2010).



**FIGURA 7:** Uveítis en gato con PIF no efusiva (Addie *et al.*, 2009).



**FIGURA 8:** Intestino con lesión granulomatosa (Sharif *et al.*, 2010).

## **DIAGNÓSTICO**

La PIF es una enfermedad difícil de diagnosticar ya que no existen exámenes específicos; por lo tanto, deben realizarse un conjunto de exámenes. Los hallazgos clínicos observados en los gatos con PIF no son específicos, como las anomalías hematológicas y bioquímicas generalmente halladas, que tampoco son específicas para esta patología (Paludi y Minovich, 2004; Hartmann, 2007; Díaz y Poma, 2009; Sharif *et al.*, 2010).

Los test serológicos disponibles hoy en día detectan anticuerpos anti-coronavirus en sangre, pero no permiten diferenciar los diferentes tipos de CoVF presentes. Un test positivo no implica que el gato padezca PIF. Lo mismo sucede con la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR), la cual ha sido utilizada para detectar el genoma de CoVF por su rapidez y sensibilidad; pero sus resultados deben ser interpretados con cuidado en el contexto de los hallazgos clínicos (Sharif *et al.*, 2010).

Al presente, el diagnóstico definitivo puede ser establecido sólo por histopatología (Sharif *et al.*, 2010). El diagnóstico definitivo cuando el gato está vivo resulta muy difícil, llegando a ser imposible por la invasividad, ya que conlleva la toma de biopsias en animales enfermos (Addie *et al.*, 2009).

### **- Examen clínico**

Los signos clínicos son de gran importancia para el diagnóstico, sobre todo cuando estamos frente a una PIF de tipo húmeda. En esta forma de enfermedad, con sólo observar la distensión abdominal y la disnea, auscultar,



percutir las cavidades y realizar una toracocentésis o abdominocentésis con extracción del líquido característico, se aproxima al diagnóstico. La PIF de tipo seca es difícil diagnosticarla clínicamente por la variedad de signos, los cuales a veces son muy raros para ser detectados (Paludi y Minovich, 2004).

Siempre debe tenerse presente esta patología cuando el gato presenta fiebre, la cual no responde a antibióticos, cierto grado de ictericia, signos de uveítis o cuando sólo presenta signos neurológicos (Paludi y Minovich, 2004).

### - Hematología

El principal hallazgo de laboratorio en gatos con PIF es el aumento del nivel de proteínas séricas totales (>8 g/dl), que se presenta en el 50% de los gatos con la forma efusiva y en el 70% de los animales con la forma no efusiva. Este incremento en las proteínas totales se debe a un aumento de globulinas, especialmente gammaglobulina, como resultado de un aumento de los niveles del complemento. Dicho aumento a su vez provoca una disminución en la relación albúminas: globulinas (A:G) (<0,6) (Hartmann *et al.*, 2007). Debe tenerse en cuenta que la hiperproteinemia suele presentarse en otras enfermedades inflamatorias crónicas (Norsworthy *et al.*, 2009).

En el hemograma los hallazgos más importantes incluyen:

-Anemia normocítica normocrómica arregenerativa.

-Leucocitosis neutrofílica, con leucocitos normales o disminuidos, la leucopenia por neutropenia y linfopenia indica fase terminal o co-infección con virus de la leucemia felina (ViLeF)

-Recuento plaquetario bajo (en gatos con vasculitis severa, coagulación intravascular diseminada o co-infección con ViLeF) (Paludi y Minovich, 2004).

Los valores de las enzimas hepáticas, bilirrubina, urea y creatinina pueden estar elevados, dependiendo del daño y el sitio orgánico de la lesión; pero estos datos generalmente no contribuyen a establecer un diagnóstico (Addie y Jarret, 1990; Sparkes, 2004; Hartmann, 2005)

### - Examen de efusiones

Las efusiones son usualmente amarillas, que pueden ir de claro a oscuro, y de un carácter “mucoso” o “viscoso” que deja una línea al separar con los dedos.

Sin embargo a veces el fluido encontrado en gatos positivos a CoVF tiene un aspecto totalmente distinto, incluso en algunos casos se ha reportado sólo una efusión quillosa. Usualmente tienen un contenido proteico bastante alto (> 3.5 gr/ dL) consistente con las de un exudado, con un contenido celular que puede variar desde 1600 hasta 25000 células/microlitro, predominando macrófagos, neutrófilos no tóxicos y linfocitos, pareciéndose más a un transudado. Son efusiones positivas al “Test de Rivalta” (Addie *et al.*, 2005; Pedersen *et al.*, 2008; Hartmann, 2010). La bibliografía citada describe al “Test de Rivalta” como una herramienta diagnóstica muy simple para diferenciar un exudado de un transudado, y de este modo orientar en el diagnóstico diferencial con otras patologías que también produzcan efusiones. Este test consiste en colocar en un tubo de vidrio agua destilada, ácido acético al 8% y una gota de la muestra de la efusión.

Si la gota desaparece y la solución se mantiene clara, el test es negativo; en cambio, si la gota mantiene su forma, queda en la superficie del tubo o se dirige al fondo del mismo, el test es positivo y nos encontramos frente a un exudado (Hartmann *et al.*, 2007; Addie *et al.*, 2009) (FIGURA 9).



**FIGURA 9:** Interpretación del test de Rivalta para diferenciar un exudado de un transudado (www.mwgacoe.com).

## - Serología

La medición de títulos de anticuerpos es una herramienta extensamente utilizada como herramienta diagnóstica pero, lamentablemente, los anticuerpos contra CoVF no diferencian gatos infectados con Coronavirus entérico felino de Virus de la Peritonitis Infecciosa Felina; aunque títulos muy altos (>1:1600) son altamente sugerentes a PIF y títulos negativos tienden a descartar PIF. La

variabilidad de títulos en animales sanos expuestos y enfermos es tan alta, que tiene en definitiva poco valor diagnóstico. Un gran porcentaje de gatos sanos son positivos en la serología contra CoVF, pero la mayoría de ellos nunca desarrollará PIF. (Pedersen *et al.*, 1976; Hirschberger *et al.*, 1995; Hartmann *et al.*, 2010; Sharif *et al.*, 2010).

- **Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR)**

Esta prueba permite detectar ARN viral en sangre, efusiones o en heces de felinos sospechosos (Addie *et al.*, 2005). Es una prueba utilizada para evaluar la presencia del virus en las poblaciones felinas, ya que permite detectar la mayoría de las cepas del coronavirus felino (Sharif *et al.*, 2010). Los falsos positivos como los falsos negativos son comunes en estas pruebas; los primeros suceden con frecuencia por la imposibilidad de distinguir las distintas cepas virales. Como sucede con la serología, su limitante es que no permite diferenciar las cepas productoras de PIF del resto de los CoVF, ya que no se dispone de *primers* necesarios para tal fin (Hartmann *et al.*, 2007).

- **Histopatología e inmunohistoquímica**

Un diagnóstico definitivo de PIF sólo puede ser confirmado por histopatología o por la detección de antígenos intracelulares por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica. A la histopatología, las tinciones con hematoxilina-eosina permiten visualizar patrones de inflamación localizada con presencia de macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas. En la forma húmeda de PIF las lesiones vasculares se encuentran rodeadas de células inflamatorias en proliferación. Los piogranulomas, que generalmente se asocian con necrosis, son grandes y consolidados, o numerosos y pequeños (Sharif *et al.*, 2010).

La inmunohistoquímica, técnica que permite demostrar antígenos presentes en las células o tejidos utilizando anticuerpos marcados, ha sido utilizada para detectar antígenos del CoVF siendo 100% predictivo. Sin embargo, para obtener las muestras (biopsias), son necesarios métodos invasivos (laparotomías, laparoscopia) (Tammer *et al.*, 1995).

## TRATAMIENTO

Hasta la fecha, el tratamiento de gatos con PIF continúa siendo frustrante y debe ser limitado sólo a aquellos pocos pacientes que responden favorablemente dentro de los primeros días (Hartmann *et al.*, 2010).

La PIF es una enfermedad incurable, que resulta mortal en la mayoría de los casos. Los gatos que desarrollan PIF inevitablemente mueren en días, semanas o meses (Pedersen *et al.*, 2009). El resultado máximo que logran los distintos tratamientos es, en el mejor de los casos, la remisión temporal de la sintomatología (Paludi y Minovich, 2002). Sólo existen muy pocos reportes de gatos que han sobrevivido varios meses después de establecido el diagnóstico (Díaz y Poma, 2009).

Debe implementarse un tratamiento de sostén con corrección de anomalías hidroelectrolíticas, soporte nutricional y remoción de los líquidos exudativos de cavidad torácica y abdominal según se requiera (Couto, 1998; Díaz y Poma, 2009).

### - Inmunosupresores y citostáticos

Ya que la enfermedad es secundaria a reacciones inmunomediadas contra el virus, modular la reacción inflamatoria es una parte primordial en el tratamiento del gato con PIF. El tratamiento de elección consiste en la administración de corticoides sistémicos, como la prednisolona, a dosis inmunosupresoras (Addie *et al.*, 2009). La dosis de prednisolona oral recomendada es de 2 a 4 mg/kg/día (Paludi y Minovich, 2004; Norsworthy *et al.*, 2009). Estas drogas actuarían disminuyendo la vasculitis diseminada, producida por el depósito de inmunocomplejos coronavirus-anticuerpos, y la acumulación de leucocitos (Paludi y Minovich, 2004). Ciertos estudios demuestran que algunos gatos han mejorado con este tratamiento y sobrevivieron durante varios meses (Addie *et al.*, 2009). Los gatos medicados deben ser supervisados semanal o mensualmente por su bienestar general. Si los gatos muestran una respuesta favorable al tratamiento durante las primeras semanas, la terapia debe continuarse durante un mínimo de 3 meses. Si en este momento el animal está en remisión completa, los corticoides pueden ser retirados en forma gradual;

pero si los signos recurren, el tratamiento debe ser reiniciado. El deterioro físico progresivo del gato bajo tratamiento es de pronóstico malo (August *et al.*, 1999). Los corticoides pueden acompañarse con la administración de ciclofosfamida (2 a 4 mg/kg/día, vía oral), la cual tiene un efecto lítico sobre los linfocitos B (Paludi y Minovich, 2004; Norsworthy *et al.*, 2009).

#### - Interferón-alfa

El interferón-alfa es una glicoproteína producida por los linfocitos que induce una respuesta celular frente a un agente extraño, “interfiriendo” su replicación (Boden *et al.*, 2005; Hartmann *et al.*, 2005). La actividad del interferón-alfa humano como antiviral e inmunoestimulante ha sido probada *in vitro*, pero no tuvo eficacia en los ensayos realizados *in vivo* en gatos (Addie *et al.*, 2009; Hartmann *et al.*, 2007). Recientemente, se ha introducido el interferón-omega felino, que se encuentra disponible comercialmente en muchos países (Pedersen *et al.*, 2009). Este interferón es específico de la especie y difiere del humano no sólo en cuanto a su antigenicidad (no se desarrollan anticuerpos en los gatos), sino también en cuanto a su eficacia como antiviral en las células felinas. En un estudio realizado para evaluar su eficacia *in vivo*, donde se utilizaron 37 gatos con diagnóstico de PIF, los mismos se dividieron en dos grupos y fueron tratados con interferón-omega felino y con placebo. Todos los gatos recibieron a su vez corticoides como la dexametasona (en caso de presentar efusiones) o prednisolona. No se encontraron diferencias significativas en la sobrevivencia de los gatos de ambos grupos; la media de sobrevivencia fue de 18 días y sólo un ejemplar logró sobrevivir más de 3 meses luego de iniciado el tratamiento. Dicho paciente pertenecía al grupo tratado con interferón. Según este estudio, el interferón-omega felino no puede ser recomendado para el tratamiento de PIF, ya que sólo una pequeña proporción de los pacientes podrían verse beneficiados con este tipo de tratamiento (Ishida *et al.*, 2004).

#### - Antimicrobianos y antivirales

Al inmunosuprimir a un animal, se torna esencial evitar la infección oportunista secundaria, por lo cual la administración de antimicrobianos se hace necesaria

en el tratamiento del PIF. Algunos autores recomiendan el uso de ampicilina en dosis de 50 mg/gato cada 12 horas. Una terapia de soporte puede necesitarse según los órganos afectados, como protectores gástricos, protectores hepáticos, entre otros. Las drogas antivirales, como la ribavirina, también han sido sugeridas para el tratamiento de PIF; pero este compuesto sólo sería activo contra el virus *in vitro*, no *in vivo* (Barlough y Scott, 1990; Weiss *et al.*, 1993). Además, sus concentraciones terapéuticas serían difíciles de lograr debido a la toxicidad y a que los gatos son extremadamente sensibles a sus efectos secundarios (por ejemplo, hemólisis) (Hartmann *et al.*, 2007; Pedersen *et al.*, 2009).

### **PRONÓSTICO**

En los animales infectados, la morbilidad es baja (5-30%), pero la mortalidad es muy alta (cercana al 100%), y ésta tiene lugar en un período de 2 a 12 semanas o más a partir de la aparición de los signos clínicos (Castillo y Ballester, 1990). Los signos que indican poca sobrevida incluyen: bajo recuento leucocitario, altos valores de bilirrubina sérica y grandes volúmenes de efusión abdominal o torácica (Addie *et al.*, 2009). Dado que un tratamiento efectivo, diferente de las medidas paliativas, no está disponible para la eliminación de la infección, el pronóstico para los animales con diagnóstico definitivo de PIF es malo (August, 1999)

### **PREVENCIÓN Y MANEJO**

El desarrollo de vacunas efectivas ha sido tan ineficiente como un tratamiento efectivo y hasta el momento, no se ha creado una vacuna efectiva contra el CoVF que prevenga la PIF (Pedersen *et al.*, 2008).

La incidencia de PIF en los criaderos puede disminuirse mediante un manejo adecuado. La mortalidad tiende a aumentar a medida que aumenta la cantidad de animales, especialmente gatitos. Este efecto de “sobrepoblación” ha sido particularmente evidente en albergues animales (Pedersen *et al.*, 2008). Otra medida ampliamente utilizada como prevención es el aislamiento de hembras gestantes y de sus camadas de gatitos. Estos gatitos no se infectarán con CoVF hasta las 9 a 10 semanas de edad; por lo tanto, si se aísla a la hembra

gestante antes del parto manteniéndola en estricta cuarentena y removiendo a los gatitos lo antes posible, sería posible evitar que se infecten con CoVF a edades tempranas y, por lo tanto, bajar la incidencia de PIF (Addie *et al.*, 1990). Estas medidas requieren grandes manejos en aislamiento, equipamiento, manejo de aires, ropas, arenas sanitarias y muchas precauciones extremas debido a la alta transmisibilidad del virus; lo cual las hace factibles sólo para casos específicos o criaderos pequeños (Hickman *et al.*, 1995).

## **DISCUSIÓN**

La PIF es una enfermedad de muy difícil diagnóstico *in vivo*, debido a que la signología en los estadios iniciales de la enfermedad no suele ser muy específica. Generalmente cuando el animal presenta signos clínicos más severos, el pronóstico suele ser reservado.

El tratamiento que se realiza es paliativo; no existe actualmente ninguna terapia antiviral efectiva frente a esta infección. Por lo tanto debemos tratar sólo los síntomas que se van presentando.

Resulta de elevada importancia establecer medidas de control frente a la aparición de un caso, especialmente en lugares donde hay hacinaamientos de gatos, dado el alto grado de contagio del CoVF.

Resulta de gran importancia tener en cuenta el estrés del animal, ya que condiciona su estado inmunológico y es un factor primordial en el desencadenamiento de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Addie D.; Jarrett O. (1990). Control of feline coronavirus infection in kittens. *Vet Rec* 126: 164.
- Addie D. (2005): Diagnosis of coronavirus and FIP in cats. North America Veterinary Conference, Orlando, Florida, EEUU.
- Addie D.; Belak S.; Boucraut-Baralon C.; Egberink H.; Frymus T.; Gruffydd-Jones T.; Hartmann K.; Hosie M.J.; Lloret A.; Lutz H.; Marsilio F.; Pennisi M.G.; Radford A.D.; Thiry E.; Truyen U.; Horzinek M.C. (2009). Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg*; 11(7): 594-604.
- Amer A.; Sitisuri A.; Abdul Rahaman O.; Mohd H.B.; Faruku B.; Saeed. (2012). Isolation and molecular characterization of type I and II feline coronavirus in Malaysia. *Virology* 9, 278.
- An, D.J.; Jeoung, H.Y.; Jeong, W.; Park, J.Y.; Lee, M.H.; Park, B.K. (2011). Prevalence of Korean cats with natural feline coronavirus infections. *Virology* 8, 455.
- August J.R. (1999). Consultas en Medicina Felina. Editorial Intermédica, Buenos Aires, Argentina. Capítulo 8: Actualización sobre la enfermedad coronaviral felina. pp. 43-49.
- Barlough J.E.; Scott F.W. (1990). Effectiveness of three antiviral agents against PIF virus in vitro. *Vet Rec*; 126(22): 5568.
- Belouzard, S.; Millet, J.K.; Licitra, B.N.; *et al.* (2010). Mechanisms of coronavirus entry mediated by the viral spike protein. *Viruses* 1011-1033.
- Benetka V.; Kubber-Heiss A.; Kolodziejek J.; Nowarisot M.; Mostl K. (2004). Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 99, 31-42.
- Boden E. (2005). Black's Veterinary Dictionary. 21th ed. USA; 365.



- Carter G.R.; Wise D.J.; Flores E.F. (2005). Coronaviridae: A Concise Review of Veterinary Virology. International Veterinary Information Service, Ithaca, NY, EEUU.
- Castillo M.; Ballester A. (1990). Estudio clínico de un brote de Peritonitis Infecciosa Felina.
- Couto G.C.; Nelson R.W. (1998). Medicina Interna de Pequeños Animales II Edición. Editorial Intermédica, Buenos aires, Argentina. pp. 1376-1379.
- Decaro N.; Buonavoglia C. (2008). An update on canine coronavirus; viral evolution and pathobiology. Vet Microbiol 132, 221-234.
- De Groot R.J.; Andewg A.C.; Horzinek M.C.; Spoon W.J. (1998). Sequence analysis of the 3'-end of the feline coronavirus FIPV 79-1146 genome: comparison with the genome of porcine coronavirus TGEV reveals large insertions virology 167, 370-376.
- Díaz J.V.; Poma R. (2009). Diagnosis and clinical signs of feline infectious peritonitis in the central nervous system. The Canadian Veterinary Journal, volumen 50. pp. 85-120.
- Dolcini G.L. (En prensa). Microbiología Veterinaria, 3° Edición. Editorial Intermédica, Buenos aires, Argentina. Stanichi N.O. (Editor jefe) y otros. Capítulo: Coronavirus.
- Dye,C.; Siddell, S.G. (2005). Genomic RNA sequence of feline coronavirus strain FIPV WSU.79/1146. J. Gen. Virol. 86, 2249-2253.
- Ettinger S.J. (1989). Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Enfermedades del Perro y el Gato. Segunda edición. Editorial Intermédica. Tomo I. pp 290-292.
- Franci R. (2016). Peritonitis infecciosa felina. Veterinarios en web, [www.veterinariosenweb.com](http://www.veterinariosenweb.com) . Consultado en junio 2017.
- Goodhead A.D. (1996) Uveitis in dogs and cats: guidelines for the practitioner. J S Afr Vet Assoc; 67(1): 12-9.

- Haijena, B.J.; Rottier, P.J.M.; de Groot, R.J. (2007). Feline coronaviruses: a tale of two faced types. In: Thiel, V. (Ed.), Caister academic press, Norfolk, pp. 182-203.
- Hartmann K. (2005). Feline infectious peritonitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 35(1): 39-79.
- Hartmann K. (2007). Feline infectious peritonitis: news in diagnosis and treatment. International Veterinary Information Service, Ithaca, NY, EEUU. pp. 67-96.
- Hartmann K. (2010). Diagnostis and Treatment of Feline infectious Peritonitis, *Consultations in Feline Internal Medicine*; 6: 62-76.
- Herrewegh A.A.; Mahler M.; Hedrich H.J.; Haagmans B.L.; Egberink H.F.; Horzinek MC; *et al.* (1997). Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat-breeding colony. *Virology*.
- Herrewegh, A.A.; Smeek, I.; Horzinek, M.C.; Rottier, P.J.; de Groot, R.J. (1998). Feline coronavirus type II strain 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus. *J. Virol.* 72, 4508-4514
- Hickman M.A.; Morris J.G.; Rogers Q.R.; Pedersen N.C. (1995). Elimination of feline coronavirus infection from a large experimental specific pathogen-free cat breeding colony by serologic testing and isolation. *Feline Practice*; 23: 96-102.
- Hirschberger J.; Hartmann K.; Wilhelm N.; Frost J.; Lutz H.; Kraft W. (1995) Clinical symptoms and diagnosis of feline infectious peritonitis. *Tierarztl Prax*; 23(1): 92-9.
- Hoffman-Lehmann R.; Fehr D.; Grob M.; Elgizooli M.; Pocher C.; Mortenson J.S.; *et al.* (1996). Prevalence of antibodies to feline parvovirus, calicivirus, herpesvirus, coronavirus and immunodeficiency virus, and feline leukemia virus antigen and the interrelationship of these viral infections in free-ranging lions in east Africa. *Clin. Diagn. Lab. Immunolog.* 3, 554-562.

- Holdatsu T., Okada S., Ishizuka Y., Yamada H., Koyama H., (1992). The prevalence of types I and II feline coronavirus infections in cats. *J. Vet. Med.* 54, 557-562.
- Ishida T.; Shibantai A.; Tanaka S.; Uchida K.; Mochizuki M. (2004). Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of FIP. *J Feline Med Surg*, 6: 107-9.
- Kipar A.; Koehler K.; Bellmann S.; Reinacher M. (1999). Feline infectious peritonitis presenting as a tumour in the abdominal cavity. *Vet Rec*; 144: 118–22.
- Kummrow, M.; Meli.M.L.; Haessig, M.; Goenczi, E.; Poland, A.; Pedersen, N.C.; *et al.* (2005). Feline coronavirus serotype 1 and 2: seroprevalence an association with disease in Switzerland. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 12, 1209-1215.
- Lutz H.; Gut M.; Leutenegger C.M. (2002) Kinetics of FCoV infection in kittens born in catteries of high risk for FIP under different rearing conditions. *Proceedings of the Second International Feline Coronavirus/Feline Infectious Peritonitis Symposium, Glasgow, Scotland.*
- Norsworthy G.D. (2009). *El Paciente Felino*. Editorial Intermédica, Buenos Aires, Argentina. pp. 243-244.
- Paludi, A. E.; Minovich, F. G.; Rossano M. J. (2002). *Libro de Medicina Felina Práctica*. Aniwa Publishing, Paris, Francia. 94-101.
- Paludi A.E.; Minovich F.G. (2004). *Libro de Medicina Felina Práctica II*. Royal Canin, Buenos Aires, Argentina. pp. 92-100.
- Paludi A.E.; Minovich F.G. (2011). *Medicina Felina Práctica 3*. Multimédica Ediciones Veterinarias. Barcelona, España. pp. 63-64.
- Pedersen N.C. (1976) Serologic studies of naturally occurring feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res*; 37(12): 1449-53.

- . Pedersen NC, Boyle JF, Floyd K, Fudge A, Barker J. (1981). An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res.* 42:368–77.
- Pedersen N.C., Allen C.E., Lyons L.A. (2008). Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. *J Feline Med Surg.*
  - Pedersen N.C. (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *Journal of Feline Medicine and Surgery* Vol. 11. pp 225-258.
  - Poland A.M., Vennema H., Foley J.E., Pedersen N.C. (1996). Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *J Clin Microbiol.*; 34:3180–4.
  - Sharif S.; Arshad S.; Hair-Bejo M.; Omar A.R.; Zeenathul N.A.; Alazawy A. (2010): Diagnostic methods for feline coronavirus: a review. *Veterinary medicine international.*
  - Sharif, S.; Arshad, S.S.; Hair-Bejo, M.; Omar, A.R.; Zeenathul, N.A.; Fong, L.S. (2010). Descriptive distribution and phylogenetic analysis of feline infectious peritonitis virus isolates of Malaysia. *Acta Vet. Scand.* 52, 1.
  - Scherk M. (2017). PIF: como resuelvo el rompecabezas. *Jornadas Veterinarias 2017, Editorial Intermédica, Buenos Aires, Argentina.*
  - Sparkes A. H. (2004). "Feline Coronavirus Infection". *Feline Medicine and therapeutics, Blackwell publishing, Oxford, UK, 3ra edición.* pp. 623-634
  - Sparkes A.H. (2008). Resúmenes del XXIII congreso de la asociación mundial de medicina veterinaria de pequeños animales. Buenos Aires, Argentina. *Peritonitis Infecciosa Felina.*
  - Tammer R.; Evensen O.; Lutz H.; Reinacher M. (1995). Immunohistological demonstration of feline infectious peritonitis virus antigen in paraffin-embedded tissues using feline ascites or murine monoclonal antibodies. *Vet. Immunopathol*; 49: 177 –82.
  - Tekes, G.; Hofmann-Lehmann; R.; Stallkamp, I.; Thiel, V.; Thiel, H.J. (2008). Genome organization and reverse genetic analysis of a type I feline coronavirus. *J. Virol.* 82, 1851-1859.

- Tilley L.P.; Smith W.K. (2008). La Consulta Veterinaria En 5 Minutos. Cuarta edición. Editorial Intermédica. Tomo 2. pp. 1143-1145
- Weiss RC, Cox NR, Martínez ML. (1993). Evaluation of free or liposome-encapsulated ribavirin for antiviral therapy of experimentally induced feline infectious peritonitis. Res Vet Sci; 55(2): 162-72.