

95
2Ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



ESTUDIO RECAPITULATIVO SOBRE LAS ENFERMEDADES VIRALES QUE AFECTAN AL PERRO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

MARCO ANTONIO HEREDIA OROZCO

ASESOR: M.V.Z. ROSAURA FRANCO GUTIERREZ



MEXICO, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

Página

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
PROCEDIMIENTO	5
DESARROLLO	6

CAPITULO I

ENFERMEDADES SISTEMICAS DEL PERRO

1.1 DISTEMPER CANINO	6
1.2 HEPATITIS INFECCIOSA CANINA.....	19
1.3 ENTERITIS HEMORRAGICA POR PARVOVIRUS	33
1.4 INFECCION POR HERPESVIRUS CANINO	50

CAPITULO II

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO DEL PERRO

2.1 RABIA	60
2.2 PSEUDORRABIA	70
2.3 CORIOMENINGITIS LINFOCITICA	76

CAPITULO III

OTRAS ENFERMEDADES VIRALES

3.1 INFECCION POR REOVIRUS CANINO	79
3.2 INFECCION POR CORONAVIRUS CANINO	81
3.3 PAPILOMATOSIS ORAL CANINA	87
3.4 TUMOR DE MASTOCITOS	93

LITERATURA CITADA	102
-------------------------	-----

R E S U M E N

HEREDIA OROZCO, MARCO ANTONIO. Estudio recapitulativo sobre las enfermedades virales que afectan al perro (bajo la dirección de la MVZ. Rosaura Franco Gutiérrez).

Se llevó a cabo un estudio recapitulativo con la finalidad de obtener la mayor información posible acerca de las principales enfermedades virales que afectan al perro. Con la información obtenida se procedió a la elaboración del trabajo, el cual está constituido de tres capítulos. En el primer capítulo se analizan las enfermedades sistémicas del perro que incluyen: distemper, hepatitis, enteritis hemorrágica por parvovirus y herpesvirus canino. El segundo capítulo contiene las enfermedades del sistema nervioso del perro que son: rabia, pseudorabia y coriomeningitis linfocítica. Finalmente, en el tercer capítulo se analizan la infección por reovirus; la infección por coronavirus; la papilomatosis oral canina y el tumor de mastocitos. Para cada una de estas enfermedades se tratan: etiología, epizootiología, patogenia, signos clínicos, lesiones, diagnóstico, tratamiento, prevención y control. El objetivo de este trabajo es el de proporcionar a los estudiantes de Medicina Veterinaria como a los clínicos de Pequeñas Especies, una revisión actualizada acerca de las enfermedades virales que afectan al perro, tratando con esto que tanto el estudiante como el clínico tengan la información a su alcance en todo momento para poder contribuir al mejoramiento de la Medicina Veterinaria.

I N T R O D U C C I O N

Los primeros bacteriólogos mantuvieron la creencia de que las enfermedades infectocontagiosas eran producidas por bacterias, a excepción de algunas causadas por hongos y protozoarios. Posteriormente se vió que algunos fluidos infectantes seguían produciendo la enfermedad después de haber sido forzados a través de filtros que retenían a todas las bacterias ordinarias. A estos agentes se les conoció como virus filtrables. (27,66,103)

La palabra virus deriva del latín virus y significa líquido ponzoñoso semejante a un veneno. (118)

Los virus contienen únicamente un tipo de ácido nucleico, ya sea ADN o ARN y una envoltura proteica, la cápside. Debido a que los virus no poseen organelos como ribosomas, mitocondrias, etc., son completamente dependientes de sus huéspedes celulares con respecto a los mecanismos de síntesis proteica, producción de energía, etc. Sin embargo son considerados como organismos activos. (6,27,61,66,124)

Luria en 1959 definió a los virus como entidades submicroscópicas capaces de reproducirse dentro de las células.

El primer virus conocido fue el de la enfermedad del mosaico del tabaco, descubierto por el ruso Iwanowsky en 1892. Loeffler y Frosch en 1898, demostraron que la fiebre aftosa del ganado era producida por un agente que atravesaba fácilmente los filtros a prueba de bacterias y que era invisible al microscopio óptico. En el mismo año, Sanarelli demostró que un tumor altamente contagioso de los conejos (mixomatosis) era producido por un virus. En 1778 Jenner introduce la inmunización contra la viruela humana por la inoculación del pus de la viruela bovina. En 1915 Twort y en 1917 D'Herelle descubrieron los bacteriófagos y los llamaron así porque parasitaban a las bacterias. En 1935, Stanley extrajo una nucleoproteína cristalina que tenía todas las propiedades de los virus. (17,27,66,118,124)

El descubrimiento de Goodpasture de que los virus podían cultivarse en embrión de pollo y el de Enders de que el poliovirus mataba las células cuando se cultivaba in vitro, abrieron una etapa de investigación en la que las interacciones virus-célula podían estudiarse fácilmente a nivel bioquímico. (118)

Esto ha resultado en acumulación de conocimientos y formulación de principios prácticos para el control de las enfermedades virales. (17,66)

Durante este siglo muchas técnicas biológicas, químicas y físicas han sido empleadas en el estudio de la naturaleza de los virus. (17,66) Observaciones realizadas con el microscopio electrónico (inventado por Ruska y Knoll en 1931) han demostrado que los virus están dentro de un rango de tamaño de 10 a 400 nm. La mayoría no pueden ser vistos en el microscopio óptico que tiene una resolución de 200 a 250 nm. (6, 103,114,118)

El desarrollo de la virología ha sido auxiliado por las técnicas de patología experimental, histopatología, microscopía electrónica, genética, bioquímica, microbiología y biofísica. (17,66)

La nomenclatura y clasificación viral se basa fundamentalmente en características físicas, químicas, biológicas y antigénicas. (17,61,66,103,114)

La filtrabilidad del virus de Distemper Canino fue demostrada por Carré en 1905, pero esta propiedad no fue aceptada hasta que Laidlaw y Dunkin confirmaron el reporte de Carré en 1926. El virus fue cultivado en embrión de pollo en 1948 y en cultivo de tejidos en 1951. (6,34,55,124,154)

El agente etiológico de la Hepatitis Infecciosa Canina fue descubierto en 1930, pero la enfermedad fue reconocida por Rubarth en 1947. (6,34,55,124,154)

El Parvovirus Canino fue aislado en 1968 en E.U. de las heces de perros clínicamente sanos. En 1978 se desencadenó una epidemia de enteritis hemorrágica y miocarditis con alta mortalidad. (124,154)

La infección por Herpesvirus Canino fue reportada por primera vez en 1965 en E.U. Desde entonces, ha sido reportado en Canadá y partes de Europa. (6,55,124)

La Rabia fue descrita en perros y animales domésticos desde el año 500 A.C. Ha sido una de las enfermedades más letales. La naturaleza infectante de la saliva de perros rabiosos fue estudiada por Zinke en 1804. Pasteur en 1881 demostró el neurotropismo del virus rábico. La famosa inoculación con vacuna antirrábica a un niño mordido por un perro rabioso fue hecha por Pasteur en 1885. Remlinger, en 1903, demostró la naturaleza viral de este agente por ser filtrable. En el mismo año Negri puntualizó el valor diagnóstico de unas inclusiones intracitoplasmáticas específicas (corpúsculos de Negri) en células cerebrales de animales rabiosos. (6,17,27,34,55,114,124,154)

La Pseudorabia fue descrita por Aujeszky en Hungría en 1902. El trabajo de Schmeidhoffer en 1910 mostró que el agente podía ser un virus. (124)

El virus de la Coriomeningitis Linfocítica fue aislado en 1934 de una persona que se pensaba que había muerto de encefalitis de St. Louis. (6,124)

Un reovirus fue aislado en 1954 de heces fecales de niños y animales aparentemente sanos. (6,27)

Un coronavirus fue aislado en 1971 de perros del ejército en los E.U. durante un brote de diarreas. (6,124)

La papilomatosis es una enfermedad viral contagiosa, que se caracteriza por producir tumores epiteliales benignos. (6)

Los Tumores de Mastocitos son comunes en el perro y hay evidencia de que son producidos por un virus. (6)

Conocimientos acerca de la naturaleza y propiedades de los virus, relación virus-huésped, cómo usar productos para inmunizar y técnicas para medir la respuesta inmune a la vacunación son esenciales para el control de las enfermedades virales. (66,118)

P R O C E D I M I E N T O

La bibliografía fue recolectada revisando los libros más recientes especializados en la materia: Clinical Microbiology and Infectious Diseases of The Dog and Cat; Current Veterinary Therapy; Textbook of Veterinary Internal Medicine; Canine Medicine; Canine Medicine and Therapeutics; Veterinary Virology; Infectious Diseases of Domestic Animals; Clinical Dermatology of Small Animals; Small Animal Dermatology; Tumors in Domestic Animals; etc. Posteriormente se revisó el Small Animal Abstract. Después se consultaron revistas como: Veterinaria México; Técnica Pecuaria en México; The British Veterinary Journal; The Canadian Veterinary Journal; The Cornell Veterinarian, American Journal of Veterinary Research; Journal of the American Veterinary Medical Association; Veterinary Pathology; Veterinary Medicine & Small Animal Clinician; Australian Veterinary Journal; Canine Practice; Veterinary Record; The Veterinary Clinics of North America; etc.

Una vez obtenidos los artículos se procedió a la extracción de la información y a la integración del trabajo de tesis.

D E S A R R O L L O

CAPITULO I. ENFERMEDADES SISTEMICAS DEL PERRO.

1.1. DISTEMPER CANINO.

El Distemper Canino (DC), enfermedad de Carré o moquillo es una enfermedad altamente contagiosa que afecta a perros de todas las edades, con curso agudo o subagudo y que se caracteriza por producir fiebre difásica, coriza, conjuntivitis, viremia, leucopenia, gastroenteritis, bronquitis, neumonía catarral y signos nerviosos. Esta enfermedad tiene una elevada mortalidad. (6,55,66,72,124,135,155)

ETIOLOGIA.

El virus del Distemper Canino (VDC) ha sido clasificado en la familia Paramyxoviridae, género Morbillivirus. Es un virus ARN de cadena simple con simetría helicoidal que mide entre 150 y 250 nm. Solamente existe una variante antigénica del virus. Cuando permanece fuera del huésped es inactivado por el calor y la luz solar. Resiste 30 minutos a temperaturas de 50 a 60 °C, 60 min. a 37 °C, 120 min. a 21 °C, pero permanece estable por varios días a 4 °C y puede permanecer viable hasta por 7 años a temperaturas de - 65 °C. La liofilización es un excelente método para preservar el virus de vacunas comerciales y en el uso de laboratorios. El virus permanece estable en un pH entre 4.5 y 9.0. La hidroxilamina inactiva al virus en ciertas condiciones, lo mismo que la beta-propiolactona en una concentración final de 0.1% a 37 °C durante 2 horas. (6,55,66,72,124)

EPIZOOTIOLOGIA.

Esta es una enfermedad enzoótica en todo el mundo. Los huéspedes naturales incluyen: la familia Canidae (dingo, zorra, coyote, lobo, jacal y perro); la Mustelidae (hurón, mink, tejón, marta y comadreja) y la familia Procionidae (panda, coati, mapache). Otras especies pueden ser infectadas experimentalmente. En el ratón y en el hamster la inoculación intracerebral produce signos nerviosos. Los conejos y las ratas son resistentes a la inoculación parenteral. Produce infección inaparente en gatos, monos y humanos, por inoculación parenteral de virus virulento, semejante a la inoculación en perros con virus activo modificado. Los cerdos infectados muestran bronconeumonía. Recientemente, la infección del sistema nervioso central (SNC) de felinos exóticos ha sido atribuida a la infección por el VDC. El perro es el principal reservorio del virus y puede ser aislado de varios tejidos y secreciones incluyendo orina. La transmisión puede ser por contacto directo o indirecto. El virus puede ser excretado de 60 a 90 días siguientes a la infección. Puede disminuir la protección del animal en ausencia de vacunación, stress o inmunosupresión. Un aumento en la susceptibilidad entre razas ha sido sugerido pero no probado. Las razas braquicefálicas han sido reportadas como de baja incidencia de la enfermedad, mortalidad y secuelas, comparadas con razas dolicocefálicas. Las razas más común y severamente afectadas incluyen: Greyhounds; Siberian huskies; Weimaraners; Samoyedos y Alaskan malamutes. Se ha visto que esta enfermedad tiene una alta prevalencia en invierno. (6,54,55,72,124)

Existen reportes sobre una posible asociación entre perros domésticos enfermos de DC y la aparición de Esclerosis Múltiple en el hombre. La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurológica del hombre que semeja a la encefalitis crónica en el perro. Su causa aún es desconocida, pero se ha visto una relación con el virus de Sarampión humano. Recientemente se ha reconocido al VDC como posible causa de Esclerosis Múltiple. Estudios serológicos muestran anticuerpos contra el

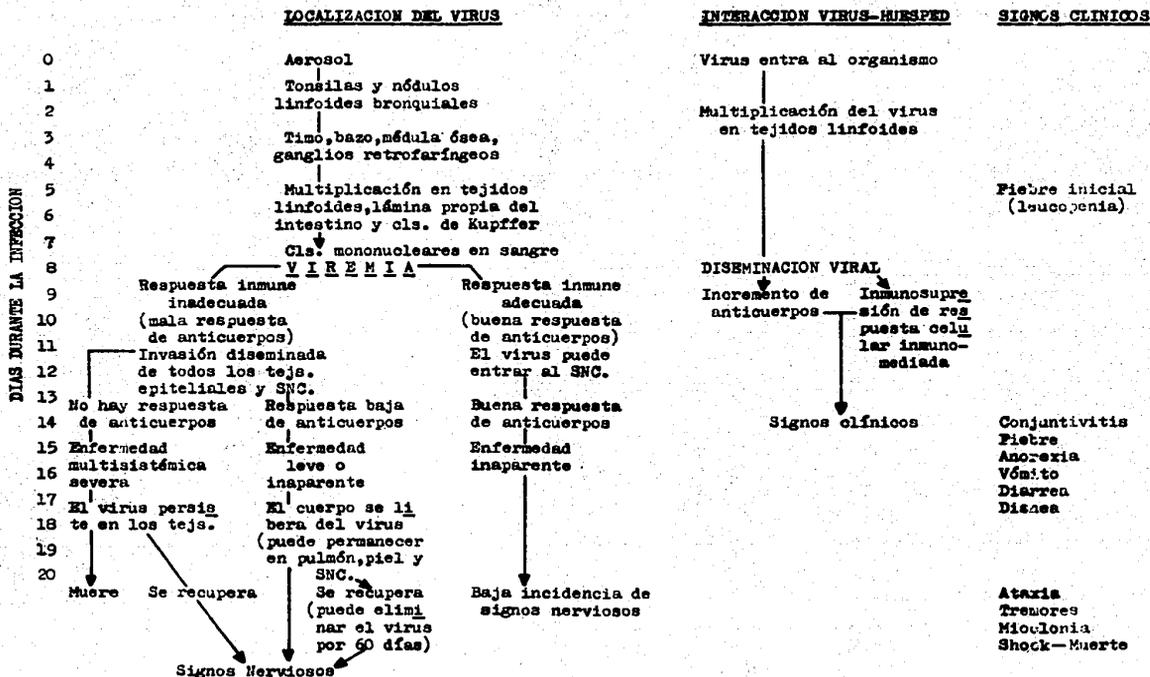
VDC en pacientes con Esclerosis Múltiple por lo que se presume que existe dicha asociación. (72,96,109,171)

PATOGENIA.

El período de incubación del DC es de 3 a 8 días. La ruta natural de la infección es a través de las vías respiratorias altas por medio de aerosoles o por contacto con secreciones infectadas (ver cuadro #1). Dentro de las primeras 24 horas se multiplica y disemina en los macrófagos vía linfática local hasta tonsilas y nódulos linfoides bronquiales. De 2 a 4 días la cantidad de virus se incrementa en tonsilas, ganglios retrofaríngeos y bronquiales. Son encontradas pocas células mononucleares infectadas en órganos linfoides, así como en médula ósea, timo y bazo. Entre los días 4 y 6 la multiplicación del virus se lleva a cabo dentro de los folículos linfoides del bazo, lámina propia del estómago, intestino delgado, ganglios mesentéricos y células de Kupffer en el hígado. Posteriormente hay una proliferación del virus en todos los órganos linfoides, un incremento inicial en la temperatura y una leucopenia. La leucopenia es primaria a la linfopenia, y es causada por el daño viral a las células linfoides, afectando células T y B. (54,55,72,124)

Aproximadamente el 50% de los animales infectados produce rápidamente anticuerpos que pueden ser detectados a los 8 o 9 días. El virus gradualmente desaparece del perro y en la mayoría de los casos no se muestran signos clínicos significativos. En el 50% restante hay una diseminación rápida del virus en las estructuras epiteliales y del SNC. Esto está asociado a los signos clínicos que se manifiestan según el órgano afectado. La diseminación hacia el cerebro vía macrófagos meníngeos, trae como consecuencia signos nerviosos 3 o 4 semanas después de la infección. (54,55,124)

En los perros con deficiencia inmunológica entre los días 9 y 14 postinoculación se diseminará el virus a varios tejidos, incluyendo piel, glándulas exócrinas y endócrinas y epitelio del tracto gastrointestinal, respiratorio, genital y



CUADRO # 1 PATOGENIA DEL DISTEMPER CANINO. (72)

urinario. Los signos clínicos en estos perros son severos y el virus generalmente persiste en los tejidos hasta la muerte. (72,157)

Ocasionalmente algunos perros muestran signos nerviosos después de la exposición al virus, a pesar de que hay niveles de anticuerpos suficientes para minimizar otros signos clínicos. En estos casos la infección viral en el cerebro ocurre antes de que los niveles protectores estén presentes. (55, 124,170)

Estudios recientes sobre la respuesta serológica a la enfermedad, confirmaron que los títulos de anticuerpos varían inversamente a la severidad de la enfermedad. Hay que enfatizar el papel que juegan las infecciones bacterianas secundarias en la manifestación de signos de enfermedad del SNC, así como del tracto respiratorio y digestivo. (55,72,124)

La edad al tiempo de exposición a la enfermedad es importante para determinar el curso y pronóstico del DC. (124)

SIGNOS CLINICOS.

Los signos clínicos de DC varían dependiendo de la virulencia de la cepa viral y del estado inmune. Más del 50% de las infecciones de DC son subclínicas. Las formas ligeras de signos clínicos son también comunes e incluyen signos como decaimiento, disminución del apetito, fiebre, infección de vías respiratorias altas, descarga oculonasal serosa bilateral que puede cambiar a mucopurulenta, queratoconjuntivitis seca, tos y disnea. Las infecciones severas de DC generalizado son las formas más comunes de la enfermedad. Afectan más frecuentemente a perros sin vacuna y a cachorros expuestos entre 12 y 16 semanas de edad que han perdido la inmunidad materna o a cachorros que reciben concentraciones inadecuadas de anticuerpos maternos. La respuesta febril inicial es inadvertida. El primer signo de infección es una ligera conjuntivitis serosa o mucopurulenta, seguida en unos pocos días por tos seca que rápidamente se vuelve húmeda y productiva. Por medio de la auscultación son escuchados sonidos ásperos y

secos en el tracto respiratorio bajo. Depresión y anorexia son seguidos por vómito y diarrea que varía en consistencia y que va desde fluída o mucosa hasta sanguinolenta. Puede haber tenesmo e intususcepción provocada por el aumento del peristaltismo y disminución de la segmentación rítmica. Deshidratación y emaciación puede resultar de adipsia y pérdida de fluídos por la diarrea y el vómito. La terapia adecuada puede reducir la mortalidad. (5,72,115,135)

Los signos nerviosos de DC empiezan de 1 a 3 semanas después de la recuperación de la enfermedad sistémica. El grado de inmunidad puede determinar la presencia o ausencia de signos nerviosos. La dermatitis pustular en cachorros raramente está asociada con signos nerviosos. Perros con hiperqueratosis nasal y digital generalmente tienen varias complicaciones neurológicas que pueden presentarse en otras enfermedades, como toxoplasmosis que frecuentemente ocurre asociada con DC. (5,72,135)

Las manifestaciones nerviosas asociadas con el cerebro son: convulsiones, hipermotilidad, desplazamientos en círculo y cambios de conducta. Cuando están afectados el mecencéfalo, cerebelo, vestíbulo y médula, los signos se caracterizan por cambios de postura y en el caminar. Los daños en la médula espinal son caracterizados por ataxia y dependiendo del área afectada, por modificación de los reflejos. La mioclonia repetitiva de grupos musculares, que se presenta con más frecuencia en los músculos masticadores, es una manifestación neurológica común de DC y es considerada como una condición patognomónica. Esto es seguido de signos de encefalitis que ocasionalmente pueden estar presentes en ausencia de otros signos nerviosos. (6,54,55,135)

Aunque la mioclonia es considerada específica para DC, puede también estar asociada con otras infecciones por paramixovirus de perros y de gatos. (72)

Ocasionalmente los nervios craneales se afectan. El más frecuentemente afectado es el nervio óptico. Muchos casos de ceguera están asociados con DC debido a lesiones de la vía

visual central a la retina. Las lesiones en el tracto óptico pueden producir defecto visual parcial bilateral. (6,54,55, 72,135)

Los cachorros infectados a través de la placenta, pueden revelar signos neurológicos durante las primeras 6 semanas de vida. Una moderada o inaparente infección es vista en la perra. Dependiendo de la etapa de gestación, puede haber abortos, momificaciones o nacimiento de cachorros débiles. (40,54,72)

Un último síndrome caracterizado por cambios motores y conductuales hasta llegar a la muerte, es observado en perros viejos sin signos previos de enfermedad sistémica. Necropsias han revelado que el VDC está implicado. (6,55,97,135)

LESIONES.

Las lesiones macroscópicas en los casos severos son variables y muy pocos cambios pueden ser observados. En la fase temprana de la enfermedad se observa microscópicamente una severa disminución en el tejido linfoide, particularmente en tonsilas, timo y bazo. Si la infección sistémica persiste hay una regeneración hiperplásica. Las lesiones en el tracto respiratorio alto incluyen: conjuntivitis, rinitis e inflamación del árbol traqueobronquial. Las lesiones macroscópicas en el SNC son mínimas, excepto por la ocasional congestión meníngea, dilatación ventricular, incremento de la presión del fluido cerebro-espinal (FCE) dado por edema cerebral y áreas de decoloración que reflejan malacia y desmielinización. (54,55,72)

El pulmón puede mostrar severa congestión focal, edema y neumonía intersticial temprana a la enfermedad. La bronquitis necrótica y la bronquiolitis acompañan a los cambios neumónicos. La bronconeumonía purulenta puede presentarse conforme la enfermedad progresa y si hay infecciones bacterianas secundarias. La gastroenteritis catarral se observa en muchos perros que sufrieron diarrea o disentería característica de la enfermedad. Los cambios histológicos del SNC son: desmie-

linización, gliosis, la presencia de inclusiones intranucleares y ocasionalmente intracitoplasmáticas en las células de la glía y neuronas. Los sitios más comunmente afectados son el tracto óptico, pedúnculos cerebelares y médula espinal. En la encefalitis de los perros viejos hay una diseminación perivascular con acúmulos de células mononucleares. (55,72,91, 97,162,170,172)

El epitelio de transición del tracto urinario está inflamado. Hay cambios degenerativos en la corteza adrenal, la cual, en algunos casos, puede llevar a una insuficiencia adrenal. Hay defectos en los dientes como hipoplasia del esmalte. (72)

En el examen histológico, los corpúsculos de inclusión eosinofílicos acidófilos pueden ser encontrados intranucleares o intracitoplasmáticos. Miden de 1 a 5 micras de diámetro y se pueden observar en células epiteliales de membranas mucosas, leucocitos, glía y neuronas. Los corpúsculos se encuentran de 5 a 6 semanas postinoculación en ganglios linfáticos, tracto urinario, pelvícula renal, epitelio gastrointestinal, ducto biliar y pancreático. Las inclusiones intranucleares son comunes en epitelio glandular y células ganglionares. (6,55,72)

Se puede encontrar ocasionalmente epididimitis y orquitis. Se ha reportado una necrosis multifocal del miocardio. (6,92)

DIAGNOSTICO.

EL diagnóstico clínico de DC está basado en los signos clínicos, además de la clásica historia de cachorros entre 3 y 6 meses sin vacunar. Los perros severamente afectados, en la mayoría de los casos, tienen signos clínicos bastante notorios para hacer el diagnóstico. Las pruebas específicas de laboratorio no siempre se pueden hacer, por lo que el médico se debe basar en los resultados de pruebas de laboratorio rutinarias. (5,6,66,72)

Los hallazgos hematológicos incluyen linfopenia, monocitosis y una ligera neutrofilia. Los corpúsculos de inclu-

sión pueden ser detectados en la circulación periférica (en pequeña cantidad de linfocitos circulantes y con menos frecuencia en neutrófilos y eritrocitos). Estos corpúsculos pueden ser detectados usando tinciones convencionales. En tamaño (aprox. 3 micras) son intermedios entre núcleos de metarrubrocitos y corpúsculos de Howell-Jolly. La microscopía electrónica ha demostrado que estas inclusiones son nucleocápsides de paramixovirus. Los cambios en la química sanguínea no son específicos. La electroforesis muestra un incremento en los componentes alfa y gamma. En algunos perros se ha encontrado hipocalcemia, algunos autores relacionan esto con las lesiones encontradas en la paratiroides. La hipocalcemia no explica los signos nerviosos presentes. (6,16,55,72,124,175)

La radiografía de campos pulmonares en casos tempranos, demuestra neumonía intersticial. Se observa un patrón alveolar en infecciones bacterianas secundarias y en bronconeumonía. (72)

Se puede observar incremento en proteínas (IgM e IgG), células mononucleares y anticuerpos neutralizantes específicos en el FCE de perros con encefalitis producida por DC. Esto no se presenta en el FCE de perros vacunados, ni en perros que revelan anticuerpos circulantes rápidamente y permanecen asintomáticos después de la exposición, o perros que mueren de infección aguda de DC. (5,6,54,55,72)

La inmunofluorescencia ha dado una nueva dimensión al diagnóstico de DC. En perros clínicamente enfermos se puede tomar un raspado conjuntival, tonsilar o de epitelio respiratorio. La fluorescencia es detectada entre los días 5 y 21. La biopsia de cojinete plantar también es recomendada para el diagnóstico por inmunofluorescencia. (6,55,72)

Recientemente se ha desarrollado una prueba para cuantificar la respuesta celular inmunomediada hacia el DC que implica la inhibición del virus inducida por formación sincitial de linfocitos. Esta propiedad la adquieren los linfocitos del huésped durante la viremia y persiste de 8 a 10 semanas después de ésta. (72,161)

El virus virulento de DC ha sido aislado en cultivo celular de riñón de bovino y en cultivo primario de células epiteliales de vejiga, sin la necesidad de adaptarlo y sin perder su virulencia. Un efecto citopático característico del cultivo cerebelar incluye desmielinización. El cultivo puede ser observado con anticuerpos fluorescentes cuando el efecto citopático no se presenta en un lapso de 48 a 72 horas postinoculación. (72)

El DC debe ser diferenciado de Hepatitis Infecciosa Canina, Herpesvirus Canino y de los virus entéricos. (124)

TRATAMIENTO.

A pesar de los grandes avances en la investigación de DC, pocos cambios han sido hechos en las recomendaciones terapéuticas. El tratamiento, el cual es sólo de mantenimiento, pero no específico, es benéfico y por ello la mortalidad se ha reducido. La única razón para negarse a iniciar un tratamiento, es la presencia de signos nerviosos. Aún en la ausencia de signos nerviosos el propietario debe ser advertido de que se pueden presentar dichos signos. Los perros con infección respiratoria alta, se deben mantener limpios, en un lugar caliente y la descarga oculonasal debe ser limpiada. La neumonía se complica por infecciones bacterianas secundarias, usualmente Bordetella bronchiseptica, la cual requiere de antibióticos de amplio espectro. Debido a que el VDC deprime la respuesta inmune del huésped, se deben usar antibióticos de amplio espectro como ampicilina, tetraciclina o cloranfenicol. Las tetraciclinas pueden producir manchas en los dientes por lo que se deben descartar en cachorros. Los alimentos y el agua deben ser retirados si el vómito y la diarrea están presentes. La administración de fluidos como lactato de Ringer debe ser realizada por vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC), dependiendo del grado de deshidratación. Se debe utilizar complejo B para estimular el apetito. Se han descrito beneficios con el uso de ácido ascórbico IV, pero es controvertido y carece de eficacia. (5,72)

La anestesia con dietil éter ha sido usada experimentalmente y se ha probado que disminuye los signos clínicos y la mortalidad por DC. Se piensa que el éter altera los virus, tal vez por daño a la envoltura lipoproteica. Se han obtenido buenos resultados en algunos perros adultos con signos nerviosos estables con el uso de dexametasona en dosis de 2.2 mg/kg IV. (72)

Los ataques, mioclonía y neuritis óptica son tres manifestaciones neurológicas que pueden ser toleradas por muchos propietarios. Los mioclonos son intratables e irreversibles. La terapia glucocorticoide en dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg de dexametasona o su equivalente puede tener éxito variable en el control de ceguera y dilatación pupilar causada por inflamación del nervio óptico. (72)

PREVENCIÓN.

El DC fue en otro tiempo un gran problema en muchas áreas. La vacuna de DC fue el primer producto biológico desarrollado para uso en perros. Primero fue usada una vacuna de virus inactivado, pero posteriormente se observó que las vacunas de virus activo modificado eran mejores. Actualmente la vacuna de DC va combinada con otros antígenos. Se recomienda el uso de vacunas de virus activo modificado, cultivado en embrión de pollo o en cultivo de tejidos. En cachorros con estado inmune desconocido y de más de tres meses de edad, una sola dosis puede ser aplicada. En cachorros menores de tres meses de edad, dos o más dosis se administran, en intervalos de 3 a 4 semanas. Los cachorros privados del calostro deben ser vacunados a las 2 o 3 semanas de edad, debido a que sólo el 3% de los anticuerpos transferidos ocurren en el útero y 97% en el calostro. En ausencia de ingestión de calostro el cachorro está protegido por 1 semana. Los anticuerpos maternos tienen una vida media de 8.4 días. Los cachorros con títulos de anticuerpos maternos de 1:100 son considerados resistentes a la enfermedad y la vacunación no es conveniente. En la cuarta semana de edad el 96% de los cachorros privados

de anticuerpos maternos tienen un título de anticuerpos de 1:20 y pueden ser vacunados. Revacunar con intervalos de 2 a 3 semanas. Los cachorros de cualquier edad pueden ser exitosamente inmunizados usando vacunas de virus activo modificado si hay anticuerpos maternos circulantes en contra de DC. (5, 55,72,153,155,163)

La vacuna de Sarampión, sola o en combinación con Difteria ha sido recomendada en la primera vacunación dada a los cachorros de 6 a 9 semanas de edad. Esta vacuna es usada para crear una respuesta inmune heterotípica en la presencia de altas concentraciones de anticuerpos maternos, cuando la vacunación con virus activo modificado puede fallar. El antígeno de DC ha sido combinado con el de Sarampión porque produce una mejor respuesta homotípica en cachorros en los que la inmunidad materna es débil. (5,55,71,153)

La vacuna de Sarampión no debe ser usada en cachorros mayores de 12 semanas de edad que sean capaces de responder a la vacuna de DC. (55,71,153,163)

La vacunación de la perra antes de la cruce propicia un incremento subsecuente de anticuerpos en el calostro que protegen más a los cachorros. Se sugiere no vacunar hembras preñadas. (55,153,163)

La duración de la inmunidad posterior a la vacunación con VDC es variable por lo que la aplicación anual es recomendada. (55,71)

El DC es una enfermedad que puede desencadenarse después de stress o de inmunosupresión en perros vacunados comúnmente. La vacunación puede desencadenar la enfermedad si es aplicada en perros inmunosuprimidos, por lo tanto se debe tener precaución de no vacunar perros contra DC ni contra las demás enfermedades cuando se sospeche de infección por Parvovirus, o cuando sean tratados con ciclofosfamida, azatioprina, metotrecsato o corticosteroides. (67,71,72,108,145,151, 152)

Se puede administrar la vacuna por vía IV para proteger perros susceptibles que hayan estado expuestos a la enferme-

dad hasta por 4 días. Cuando se pueda excluir al Adenovirus y a la Leptospira debe de hacerse debido a la alta incidencia de reacciones alérgicas al usar esta vía. (71)

No se deben usar desinfectantes para aplicar vacunas de virus activo. El uso de alcohol produce inactivación de la vacuna. (71)

No es conveniente aplicar una vacuna cuando la temperatura rectal es mayor de 39.8 °C. (71)

La vía de aplicación es importante sobre todo para el Sarampión que da mejor resultado por vía intramuscular (IM) que SC. Se deben utilizar vacunas de Sarampión para uso Veterinario (no humano) ya que se requieren altas cantidades de antígeno en el producto para perros, debido a su naturaleza heteróloga. (71,152,153,163)

CONTROL.

Como es un virus envuelto, es susceptible al éter, al cloroformo, al fenol al 0.75% y a los cuaternarios de amonio al 0.3%. El uso de desinfectantes comunes es generalmente efectivo para destruir el virus en criaderos y clínicas. Los animales infectados son la fuente primaria del virus debido a que lo eliminan en sus secreciones por 1 o 2 semanas después de la enfermedad sistémica y por eso deben ser separados de otros perros sanos susceptibles. (6,66,72,124)

1.2. HEPATITIS INFECCIOSA CANINA.

La Hepatitis Infecciosa Canina (HIC), enfermedad de Rubarth, adenovirus infeccioso canino o encefalitis de la zorra, es una enfermedad asociada con infección sistémica caracterizada por daño al hígado, tejidos linfoides, riñones y endotelios vasculares. Los signos clínicos están asociados con los daños producidos y la ruta seguida por el virus. (29, 40,55,155)

ETIOLOGIA.

La HIC es causada por el adenovirus canino 1 (CAV-1), el cual es un virus ADN de 75 a 80 nm, que está clasificado dentro de la familia Adenoviridae, género Mastadenovirus y es antigénicamente diferente del adenovirus canino 2 (CAV-2) el cual produce enfermedad respiratoria en el perro. CAV-1 permanece viable hasta por 9 meses a 4 °C y más tiempo a temperatura de congelación. Puede sobrevivir por 29 días a 37 °C. Pero es inactivado después de 5 min. a 50-60 °C. Se replica rápidamente en células primarias de riñón y de testículo de perro, así como en cultivo celular de cerdo, hurón, mapache y cobayo. El crecimiento en embrión de pollo también ha sido reportado. (6,66,73,124)

CAV-1 puede ser diferenciado de CAV-2 por pruebas serológicas, por electroforesis y por radioinmunoprecipitación. Existe inmunidad cruzada entre ambos virus. (6,29,79,176)

EPIZOOTIOLOGIA.

La HIC es una enfermedad difundida por todo el mundo. Produce signos clínicos en perros, zorros, coyotes y otros miembros de la familia canina. Las evidencias serológicas indican que puede infectar humanos pero no causa signos clínicos. (66,73,124)

La enfermedad es altamente contagiosa y puede ser transmitida por contacto directo con animales infectados. El CAV-1 ha sido aislado de todos los tejidos y secreciones de perros

durante la fase aguda de la enfermedad. El contagio puede ser por contacto con fomites. Los ectoparásitos pueden hospedar al virus y pueden también estar involucrados en la transmisión natural de la enfermedad. (55,66,73)

La HIC se puede presentar junto con DC. La mortalidad puede ser del 10%, pero aumenta cuando se presenta simultáneamente o después de DC. (6)

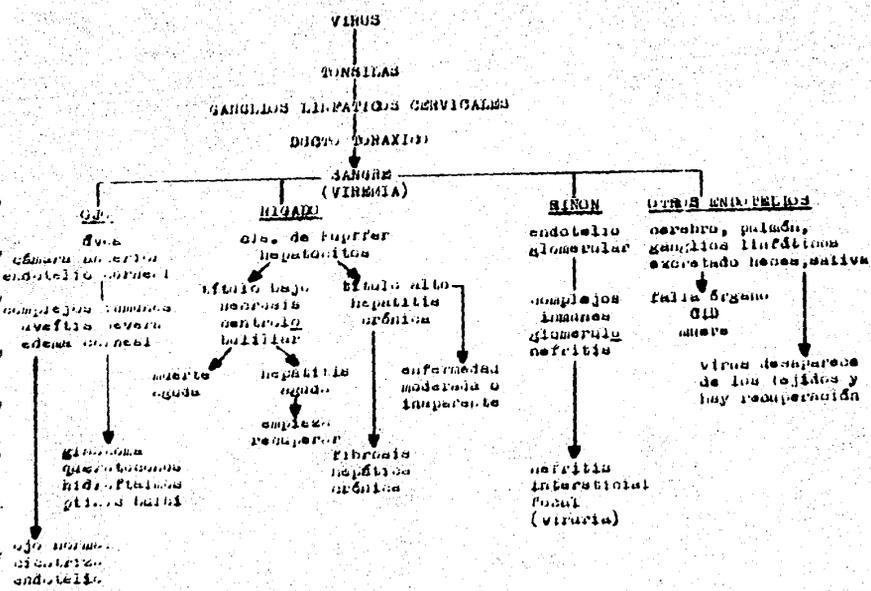
A diferencia del VDC, el virus de HIC no se encuentra en el medio ambiente. La infección es generalmente adquirida por vía oral. (6)

PATOGENIA.

Dependiendo de la virulencia del virus, el período de incubación varía de 2 a 10 días. Después de la exposición oronasal, el virus se localiza en las tonsilas y se disemina a los ganglios linfáticos regionales, antes de llegar a la sangre a través del ducto torácico. Hay viremia después de 4 días resultando en una rápida diseminación del virus a otros tejidos y secreciones del organismo, incluyendo saliva, orina y heces. Las células del parénquima hepático y las del endotelio vascular de algunos tejidos son el primer blanco de localización y daño viral (ver cuadro # 2). (40,55,73)

El daño celular inicial al hígado, riñones y ojos está asociado con el efecto citotóxico del virus. Una respuesta suficiente de anticuerpos por el día 7 postinoculación controla la viremia y limita la extensión del daño hepático. La necrosis hepática diseminada es fatal en perros con un título bajo de anticuerpos ($< 1:4$). Si la necrosis es limitada, la regeneración puede presentarse en perros que sobreviven esta fase de la enfermedad. Los perros con una respuesta parcial de anticuerpos ($\geq 1:16, < 1:500$) por el día 4 o 5 postinoculación, muestran hepatitis activa crónica y fibrosis hepática. La inflamación hepática persistente que continúa a pesar de la aparente ausencia del virus en el hígado, puede revelar una respuesta inmunológica anormal. Los perros con suficiente título de anticuerpos ($\geq 1:500$) en el día de la infección,

DIAS DURANTE LA ESPERANZA



virria
 leucopenia
 leucocitosis
 neutrofilia
 incremento de
 eosinofilia
 trombocitosis
 del plasma

CUADRO # 2 EVOLUCION DE LA HIG. LAS BARRAS DE LA DERECHA CORRESPONDEN
 A LA CRONOLOGIA DE LOS HALLAZGOS CLINICOS Y DE LABORATORIO. (75)

muestran pocas evidencias de la enfermedad. El daño glomerular resulta de necrosis de células endoteliales con el subsecuente daño vascular y microtrombosis. (55,73)

Un incremento de anticuerpos neutralizantes en aproximadamente 7 días se asocia con la precipitación glomerular de complejos antígeno-anticuerpo. La proteinuria aparente durante la fase inicial de la enfermedad, es resultado del daño glomerular producido por el virus y la glomerulonefritis por los complejos inmunes. El CAV-1 no es detectado en los glomérulos después de 14 días postinoculación, sin embargo persiste en el epitelio de los túbulos renales. Las células epiteliales tubulares contienen antígenos virales que están rodeados por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. La localización tubular del virus se asocia con viruria y solamente se nota una proteinuria transitoria. Se encuentra una nefritis intersticial focal moderada en perros recuperados, sin embargo no hay evidencias que sugieran que la enfermedad renal crónica generalizada resulte de HIC. (55,73)

Durante la fase aguda, cuando existe estado febril de la enfermedad, la invasión del virus a los ojos puede producir uveítis. Posteriormente, como resultado de un fenómeno local inmunomediado, se puede presentar edema corneal y queratitis intersticial profunda. (43,55)

Otra dimensión de esta enfermedad es el posible papel que juega el CAV-1 en la etiología de hepatitis progresiva crónica que sigue a la infección en perros parcialmente inmunizados. En estos casos el daño al hígado continúa a pesar de que el virus desaparece rápidamente de este órgano. El mecanismo preciso por el cual el daño hepático progresa en estos animales es desconocido, pero puede haber factores autoinmunes. (55)

El CAV-1 también ha sido aislado de perros que muestran signos de enfermedad respiratoria. Cuando la infección es adquirida vía aerosoles, el resultado es lesión necrótica del tracto respiratorio, además de infección sistémica con daño a órganos como el hígado. (40,55)

Las complicaciones asociadas con la patogénesis de la enfermedad son: pielonefritis, originada por el daño renal y coagulación intravascular diseminada (CID) que se presenta en la fase inicial de la enfermedad. La disminución en la síntesis hepática de factores de la coagulación es la causa del defecto en la coagulación. La insuficiencia hepática y la hepatoencefalopatía pueden llevar a un estado semicomatoso. La muerte pueden resultar por daño al cerebro, pulmón y otros órganos parenquimatosos vitales o por el desencadenamiento de CID. (40,73)

SIGNOS CLINICOS.

La HIC es observada con más frecuencia en perros menores de un año de edad, aunque perros no vacunados de cualquier edad pueden ser afectados. Los perros con enfermedad hiperaguda se presentan en shock y mueren unas cuantas horas después de que empezaron los signos clínicos. Los propietarios asumen que sus perros fueron envenenados. Los signos reportados en perros que sobreviven la viremia incluyen vómito, dolor abdominal y diarrea con evidencias de hemorragia. (6,40,55,73)

Los hallazgos físicos anormales en la fase temprana de la infección incluyen incremento en la temperatura rectal (39.4 a 41.1 °C), pulso acelerado e incremento en la frecuencia respiratoria. La fiebre puede ser transitoria o bifásica al principio de la enfermedad. Otros signos comunes son polidipsia, anorexia y congestión de las mucosas. La mucosa bucal se observa roja y a veces hemorrágica, algunos clínicos consideran que este signo es importante en la diferenciación de HIC y DC. (6,73)

Hay aumento del volumen de las tonsilas, generalmente asociado con faringitis y laringitis. Son auscultados sonidos ásperos del tracto respiratorio bajo. Hay linfadenopatía cervical con edema subcutáneo en la cabeza, cuello y tronco. El dolor abdominal es aparente en perros con enfermedad aguda y es causado por la inflamación del hígado y distensión de su

cápsula. Hay hemorragias petequiales y equimóticas en la piel del abdomen. También hay epistaxis y si la hemorragia es profusa el pronóstico es grave. La ictericia es rara en la HIC aguda, pero se observa en algunos perros que sobreviven la fase aguda fulminante de la enfermedad. La distensión abdominal es causada por acumulación de fluido serosanguinolento o hemorrágico. Los signos del sistema nervioso central incluyen depresión, desorientación, ataques y coma, que se pueden manifestar en cualquier etapa de la enfermedad. (6,55,73,124)

El edema corneal y la uveítis anterior se presentan cuando el perro se está recuperando y pueden ser la única manifestación observada. Los perros con edema corneal muestran conjuntivitis, blefarospasmo, fotofobia y descarga ocular serosa. La opacidad de la córnea (ojo azul por hepatitis) es una reacción alérgica que desaparece espontáneamente, generalmente empieza en el limbo y se dispersa centralmente. Hay dolor ocular cuando la enfermedad empieza, pero cede cuando la córnea se opaca completamente. El dolor puede retornar con manifestación de glaucoma o úlcera corneal con perforación. (6,43,55,73)

Las manifestaciones neurológicas son raras y se producen por el daño vascular y no por la lesión viral a las neuronas. (6,55,124)

La mayoría de los perros se recupera rápidamente después de 4 a 7 días. El apetito vuelve, pero la recuperación del peso es lenta. (6)

LESIONES.

El virus de la HIC tiene afinidad por las células hepáticas y las reticuloendoteliales, por lo que las lesiones se producen en esos tejidos. Los hallazgos en la necropsia o en el examen de biopsia del hígado, pueden confirmar un diagnóstico de HIC. Los perros que mueren durante la fase aguda de la enfermedad, se encuentran en buen estado de carnes, con edema y hemorragias en los ganglios

linfáticos superficiales y tejido subcutáneo cervical si el endotelio de los vasos sanguíneos está suficientemente dañado. La ictericia no es siempre aparente. La cavidad abdominal puede contener fluido que varía en color desde claro hasta rojo brillante. Las hemorragias petequiales y equimóticas están presentes en toda la superficie serosa. El hígado está agrandado, oscuro y presenta una apariencia moteada provocada por la necrosis centrolobulillar de las células del parénquima. Un prominente exudado fibrinoso está presente en la superficie y en las fisuras interlobulares del hígado. La vesícula biliar está engrosada, edematosa y tiene una apariencia opaca azulada. Puede haber fibrina en otras superficies serosas abdominales. La hemorragia gastrointestinal intraluminal es frecuente. El bazo está agrandado y contiene gran cantidad de sangre. Hay lesiones de diversos tipos en otros órganos, entre las que se incluye la hemorragia multifocal cortical renal. El pulmón tiene múltiples manchas que son áreas de consolidación grises y rojas. Los ganglios bronquiales están hemorrágicos y edematosos. Hay hemorragias diseminadas en el cerebro asociadas con daño al endotelio capilar. Las lesiones oculares, cuando están presentes, se caracterizan por opacidad de la córnea y obscurecimiento del humor acuoso. El iris y el cuerpo ciliar pueden estar inflamados. (6,55,73)

Los cambios histológicos son necrosis centrolobulillar. Hay inclusiones intranucleares que son encontradas en las células de Kupffer y posteriormente en las células viables del parénquima hepático. Las inclusiones virales son detectadas en el glomérulo renal. Los ganglios linfáticos, tonsilas y bazo están congestionados y hay infiltración de neutrófilos y células mononucleares. En áreas consolidadas del pulmón, el alvéolo está ocupado con un exudado formado por eritrocitos, fibrina y fluido. Los cambios oculares están caracterizados por iridociclitis granulomatosa con edema corneal. Las inclusiones se encuentran presentes en tejido ecto y mesodérmico. (73)

DIAGNOSTICO.

Los signos de enfermedad pueden ser moderados o severos. La HIC debe ser diferenciada de DC, Leptospirosis y del efecto de ciertos venenos, especialmente warfarinas. La historia clínica es muy importante y si hay leucopenia y fiebre se puede sospechar de HIC. En casos moderados, el tiempo de coagulación puede no estar afectado. La diferencia entre DC y HIC es que en esta última, son raros los desórdenes neurológicos y la descarga mucopurulenta ocular y nasal. No hay interferencia entre el virus de HIC y el de DC por lo que ambos pueden multiplicarse dentro de la misma célula. Cuando las dos infecciones se presentan al mismo tiempo, el período de incubación es más corto y el estado febril y la leucopenia son más severos. Es posible que la Leptospirosis aparezca en la presencia de HIC, DC o ambos. En tales casos el diagnóstico es muy difícil. La prueba de anticuerpos fluorescentes permite un diagnóstico rápido y seguro, pero este método casi no es usado. (6,16,66)

En la fase temprana de la enfermedad hay albuminuria y bilirrubinuria que reflejan el daño al hígado y al riñón. Los hallazgos hematológicos incluyen leucopenia con linfopenia y neutropenia. La neutrofilia y la linfocitosis se observan más tarde en perros que se recuperan clínicamente. La sedimentación eritrocítica está incrementada y el tiempo de coagulación retardado. (55,73)

Las alteraciones bioquímicas incluyen incremento en la actividad de alanin-aminotransferasa, aspartato-amino-transferasa y de fosfatasa alcalina sérica. Estas alteraciones dependen de la magnitud de la necrosis hepática. El aumento de estas enzimas no se produce en la fase anterior a la localización hepática del virus. La actividad de las enzimas decrece después de 14 días postinoculación, pero una elevación persistente o recurrente puede ser encontrada en perros que revelan hepatitis activa crónica. La retención de Sulfobromosuftaleína puede ser alargada más de 30 minutos durante el curso agudo de HIC o aún más en perros que desarrollan

fibrosis hepática crónica. La hipoglicemia encontrada en perros en la fase terminal de la enfermedad puede ser un factor que contribuya a la muerte. Las anomalías en la coagulación características de CID son más pronunciadas durante el estado de viremia de la enfermedad. La Proteinuria (principalmente albuminuria) es un reflejo del daño renal causado por el virus y puede ser detectada en urianálisis tomados al azar porque la concentración es mayor de 50 mg/dl. El incremento en la permeabilidad glomerular puede ser resultado de la localización del virus en los estados iniciales de la infección o conforme la enfermedad progresa. El glomérulo es dañado por complejos antígeno-anticuerpo o por el efecto de CID. La citología de médula ósea refleja el cambio dramático de leucocitos en la circulación periférica. Los megacariocitos disminuyen o desaparecen durante la fase virémica de la enfermedad. Los que están presentes pueden tener morfología alterada. El FCE es normal en perros con signos neurológicos causados por hepatoencefalopatía y es anormal en perros que desarrollan una encefalitis no supurativa. El humor acuoso tiene incrementadas las células asociadas con uveítis anterior y las concentraciones de proteína. (40,73)

Los procedimientos de laboratorio son los que ayudan a realizar un diagnóstico en la práctica clínica. La confirmación antemortem, si bien no es concluyente para aplicar la terapia apropiada, puede ser obtenida por pruebas serológicas, aislamiento del virus o por inmunofluorescencia. El CAV-1 aglutina eritrocitos de humano y cobayo, pero no de roedores de laboratorio o perro. La prueba de aglutinación indirecta puede diferenciar entre diversas variedades de adenovirus. La prueba de ELISA es una forma rápida y precisa de detección de anticuerpos de CAV-1. El CAV-1 puede ser aislado porque se replica en cultivo celular de varias especies, incluyendo perros. Los efectos citopáticos incluyen el agrupamiento de las células del huésped, la separación del monoestrato y la formación de inclusiones intranucleares. Las tonsilas son el primer sitio para aislar el virus. Los cultivos son positivos

hasta una semana después de la inoculación. Es difícil el cultivo del virus a partir del hígado, debido a que la arginasa hepática inhibe la replicación del ácido nucleico viral. El riñón es el sitio más persistente de localización del virus que puede ser aislado de la orina de 6 a 9 meses después de la infección inicial. Las técnicas de inmunofluorescencia en forma experimental han ayudado a localizar los sitios de replicación viral y su diseminación dentro de la célula, así como la presencia del virus en cuerpos de inclusión. (40,73)

TRATAMIENTO.

El manejo clínico de perros con HIC es sintomático y de soporte. La falla hepática fulminante provocada por la necrosis hepatocelular es una causa común de muerte en perros. Puesto que se presentan perros en shock, es imposible diferenciar entre hepatoencefalopatía o encefalitis viral. Es de gran ayuda evaluar las concentraciones de glucosa y amonio sanguíneo al tiempo que la terapia es instituida. (40,73)

Se aplica un catéter IV con cuidado ya que puede haber una hemorragia severa en el sitio de punción. Se administra terapia de fluidos con soluciones isotónicas como la solución de Ringer. A los animales que no tomen agua o con vómito severo se les deben administrar fluidos (45 ml/Kg) por vía parenteral. La hipocalemia debe ser controlada debido a que estimula la producción renal de amonio y produce alcalosis metabólica que facilita la difusión de amonio dentro del SNC. Los agentes alcalinizantes como los lactatos y los bicarbonatos deben ser evitados porque la alcalosis exagera a la hiperamonemia. El tratamiento de CID depende de la deficiencia en la coagulación. Son necesarias transfusiones de plasma o sangre fresca en conjunción con la terapia anticoagulante cuando hay una marcada falta de coagulación. La terapia con vitamina K sintética es cuestionable porque es inefectiva cuando hay insuficiencia hepática. La hipoglicemia es una de las causas que originan los signos nerviosos y la falla

hepática fulminante. La gluconeogénesis puede ser afectada en la hepatitis aguda. Se debe administrar glucosa al 50% (0.5 ml/Kg) IV por un período de 5 minutos. El Glucagon (1 mg SC o IM) se usa para corregir la hipoglicemia en hepatitis fulminante en humanos, pero es inefectivo si el almacenamiento de glicógeno está agotado. La hipoglicemia es probable que vuelva a presentarse si la continua infusión de glucosa hipertónica no se mantiene. La aplicación de glucosa debe ser continuada en una proporción no mayor de 0.5 a 0.9 gr/Kg/hora para una eficiente utilización. (40,73)

La Hiperamonemia es común en hepatitis aguda. La terapia tiene el objetivo de reducir el catabolismo proteico de las colonias bacterianas y la reabsorción en los túbulos renales. El amonio producido a partir de los aminoácidos absorbidos en el intestino puede ser reducido por la disminución en el consumo de proteínas y deteniendo las hemorragias gastrointestinales. El colon puede ser evacuado usando enemas acidificantes los cuales alivian la estasis intestinal y retarda la absorción del amonio. El uso de antibióticos orales no absorbibles, como la neomicina, ayuda a eliminar bacterias productoras de amonio, pero su efecto es cuestionable. La acidificación de las colonias puede ser llevada a cabo mediante el uso oral de lactulosa en perros sin vómito. La absorción renal de amonio puede ser reducida mediante la administración parenteral u oral de potasio y la corrección de la alcalosis metabólica. La acidificación de la orina con acidificantes no tóxicos como el ácido ascórbico, puede reducir la reabsorción por el riñón. (73)

Se ha recomendado la terapia de glucocorticoides sistémicos para tratar la reacción ocular inmunomediada. Un estudio reciente revela que los glucocorticoides no reducen o alteran la duración de la enfermedad. Por el contrario son perjudiciales en muchos casos y hay frecuentes recaídas. Su efecto en el catabolismo proteico puede intensificar la existente hepatoencefalopatía. (73)

La nialamida, un inhibidor de la amino-oxidasa, ha sido

usada oralmente en una dosis de 50 mg/kg. Sin embargo, puede producir una futura necrosis hepática en algunos casos. Esta droga es efectiva en concentraciones bajas de amonio circulante. Inhibe la producción de oxidasa mitocondrial inducida por el virus y preserva la integridad morfológica de la mitocondria hepatocelular de la HIC. (73)

El grado y duración de la recuperación en la HIC depende de la capacidad del hígado para regenerar la necrosis aguda. La regeneración hepatocelular se ha acelerado en roedores de laboratorio administrando simultáneamente insulina y glucagon. Las concentraciones suprafisiológicas de insulina (20 U/Kg/día) y glucagon (0.3 mg/Kg/día) son aplicadas IV lentamente en una solución de glucosa al 10% y 40% de aminoácidos. La sobrevivencia y la regeneración hepática se incrementan en animales que reciben insulina y glucagon o insulina solamente, dentro de las primeras 24 horas de la infección viral. (73)

PREVENCION.

La duración de la inmunidad pasiva adquirida por el cachorro depende de la concentración de anticuerpos de la madre. Los anticuerpos contra la HIC son transferidos al cachorro en el calostro durante las primeras 24 a 48 horas de vida. El título de anticuerpos decrece después de este tiempo a pesar de la capacidad de los cachorros para absorber anticuerpos hasta por 72 horas. (73)

El nivel de anticuerpos maternos en el cachorro declina de las 14 a las 16 semanas. La vida media de los anticuerpos es de 8.4 días. La inmunización contra la HIC es generalmente satisfactoria cuando los anticuerpos maternos decrecen por debajo de 1:100, lo cual puede presentarse entre la 5a. y la 7a. semana de edad. (6,29,73)

Todas las vacunas de la HIC son inactivadas por los anticuerpos maternos si se administran antes de las 7 semanas de edad, por lo que su aplicación previa a esta edad debe ser evitada. La vacunación de CAV-1 inactivado no produce ninguna

lesión en perros, pero estos deben ser vacunados con frecuencia para igualar la protección con virus activo modificado. Recientemente ha sido usada una vacuna inactivada con un adyuvante como el hidróxido de aluminio que después de dos aplicaciones produce una inmunidad parecida a una de virus activo modificado. La mayor desventaja del uso de vacunas de virus activo modificado es que el virus vacunal se localiza en el riñón y causa una moderada nefritis intersticial y su eliminación persistente. El alto pasaje del virus en cultivo celular puede reducir la incidencia de su eliminación urinaria. La localización ocular asociada con uveítis anterior se presenta en el 0.4% de los perros después de la inyección IM o SC. La aplicación IV con vacuna de CAV-1 produce un estado transiente de enfermedad, caracterizado por pírexia, tonsilitis y un 20% de incidencia de uveítis anterior. Las reacciones oncogénicas no han sido reportadas en más de 20 años de uso de estos productos. (71,73,153,155,163)

La vacunación con CAV-2 es una alternativa en la prevención de la HIC. La vacuna de CAV-2 de virus activo modificado no produce lesiones oculares o renales cuando es aplicada IM o SC, sin embargo el virus vacunal se puede localizar en el tracto respiratorio alto. Aplicada IV o intranasalmente puede producir enfermedad respiratoria (subclínica) asociada con tos y tonsilitis. Por esta razón hay que tener cuidado de no producir aerosol con la vacuna cuando va a ser aplicada por vía IM o SC. Los perros son protegidos contra la infección de CAV-1 si es usada la vacuna de CAV-2. Con cualquier vacuna de HIC es recomendable la aplicación de 2 dosis como mínimo con un intervalo de 3 a 4 semanas entre cada una, a partir de las 8 o 10 semanas. Este antígeno es acompañado por el antígeno de Distemper vacunal. Pueden ser aplicadas más vacunas en zonas de alta incidencia. La vacunación anual es recomendada pero es probable que no sea necesaria debido a la larga inmunidad producida por la vacuna de virus activo. (6,13,71,73,-153,163)

CONTROL.

El virus de la HIC resiste algunos desinfectantes como: Éter, ácidos, formalina y cloroformo, pero no resiste otros como yodo, fenol e hidróxido de sodio. Permanece viable de 3 a 11 días en fomites sólidos como agujas hipodérmicas. La esterilización por calor es de gran ayuda para destruir el virus. El virus puede ser excretado en la orina hasta por 9 meses, por lo que los perros sanos sin vacunación deben ser aislados porque la enfermedad es muy contagiosa. (73)

1.3. ENTERITIS HEMORRAGICA POR PARVOVIRUS.

La enteritis hemorrágica por parvovirus, parvovirus canino (PVC), virus diminuto de los perros, es una enfermedad de aparición reciente que se caracteriza por producir tres síndromes que se presentan por separado. Estos son: una forma entérica, una del miocardio y una reciente infección generalizada con mortalidad neonatal. Los principales signos son depresión severa, vómito, diarrea sanguinolenta, falla cardíaca congestiva y muerte súbita. (8,55,74,117,140,159)

ETIOLOGIA.

Es un virus ADN, icosaédrico, no envuelto, de aproximadamente 22 nm. de diámetro. El PVC tiene la habilidad de infectar una gran variedad de células del huésped. (3,55,74,124)

El PVC sobrevive en pH variable, en temperaturas extremas y resiste a los desinfectantes comunes, persistiendo por largos periodos de tiempo. Se sabe que el PVC sobrevive hasta 6 meses en un refrigerador de 4 a 10 °C, 2 semanas a 37 °C, 24 horas a 56 °C y 15 minutos a 80 °C. Sólo hay una pequeña pérdida en la infectividad después de 3 meses a temperatura de un cuarto, y probablemente sobrevive por meses o años en excremento en el medio ambiente. El virus puede ser inactivado por solución de formalina, hipoclorito de sodio, betapropiolactona, hidroxilamina, agentes oxidantes y radiaciones ultravioleta. (3,8,40,74)

El PVC crece en un amplio rango de cultivos celulares incluyendo células de felino, canino, bovino, mono, mapache y visón. En estas células produce inclusiones intranucleares basofílicas, las cuales pueden aparecer 36 horas después de la inoculación. El PVC aglutina glóbulos rojos de cerdo y mono rhesus a 4° C. (3,8,9,25,52,55,66,111,116,125)

EPIZOOTIOLOGIA.

Las heces son la primera forma de diseminación de partículas infectivas de PVC. El virus puede ser eliminado en el vómito y la saliva durante la fase aguda de la enfermedad, pero la diseminación por estas rutas es mínima. La eliminación del virus por la orina durante la viremia no se ha comprobado debido a que no se ha aislado éste de los riñones durante el período postviremia. La mayoría de los perros contraen la enfermedad por contacto con fomites contaminados con una pequeñísima cantidad de heces de perro infectado. No se requiere del contacto directo debido a la estabilidad del virus en el medio ambiente. Los vectores mecánicos incluyen al hombre, pulga, mosquito y cucaracha. (19,66,74,139)

La máxima eliminación del virus se presenta entre los días 4 y 7 postinoculación. Es difícil aislar el virus entre el 5° y 8° día después de que se presentan los signos clínicos (9° a 14° día postinoculación). Sin embargo, la transmisión se ha llevado a cabo entre perros susceptibles seronegativos y animales recuperados, hasta por un período de 18 a 30 días siguientes a la infección. Hay un reporte de un cachorro que sobrevivió al PVC y que eliminó el virus en sus heces por más de 8 meses. La presencia de altos títulos de anticuerpos circulantes y bajos títulos de anticuerpos secretorios puede explicar esta ocurrencia. (74)

El perro aparece como el primer reservorio de la infección, pero puede infectar a otros canideos. Un parvovirus que es patógeno para el hombre ha sido aislado del visón. Los gatos domésticos susceptibles a la infección con PVC, no muestran signos de enfermedad. Es difícil la reproducción de la infección clínica de PVC experimentalmente, ya sea por vía oronasal o parenteral. (62,74,140)

Cuando la enfermedad comenzó a presentarse los signos eran enteritis y miocarditis fulminante, afectando a perros de todas las edades. Actualmente es considerada como una enfermedad de severidad moderada. (74)

La miocarditis y la falla cardíaca que aparecían cuando

empezó a presentarse la enfermedad, en la actualidad son menos frecuentes. Esto es debido a que la división de las células del miocardio se presenta entre las 4 y las 8 semanas de edad y muchos perros ahora tienen títulos de anticuerpos circulantes que previenen la infección en útero o en neonatos durante las primeras 8 semanas de vida. (74,148)

La mayor incidencia de PVC ha sido notada en los meses de la primavera-verano. Se ha llegado a establecer que hay algunas razas (Doberman Pinschers y Rottweilers) con mayor susceptibilidad a la enteritis por PVC, pero la patogénesis no ha sido determinada. (68,74)

PATOGENIA.

Después de la inoculación oral, el virus se replica rápidamente en el tejido linfoide de la orofaringe (Ver cuadro #3). La cantidad de virus producida en los tejidos linfoides locales determina la magnitud de la viremia, así como la severidad de la enfermedad. La viremia se presenta 3 o 4 días después de la exposición oronasal o 2 o 3 días después si el virus se administra por vía parenteral y continúa de 2 a 5 días. El virus es localizado más frecuentemente en el plasma que en las células, como sucede en la mayoría de las infecciones virales. En cachorros destetados, la replicación viral es más eficiente en tejidos de rápida multiplicación como médula ósea, tejido linfopoyético, criptas epiteliales del intestino, miocardio y otros tejidos en desarrollo. La multiplicación viral en las criptas epiteliales del intestino delgado es la responsable de los signos gastrointestinales en cachorros. El yeyuno distal y el íleon son los más afectados. (3,40,74,116,119,120,122,180)

La diarrea resulta del incremento en la permeabilidad y la alteración en la absorción. La severidad del daño depende del porcentaje de epitelio germinal afectado. El número de agentes intestinales como coronavirus, E. coli, C. perfringens, C. fetus, Giardia, coccidias y Toxocara puede incrementar la severidad clínica de la infección. Los factores

Exposición Oronasal
Días Postinoculación

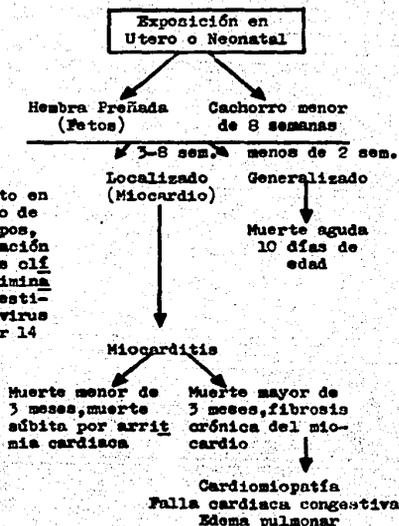
0

1-2

3-4

6-10

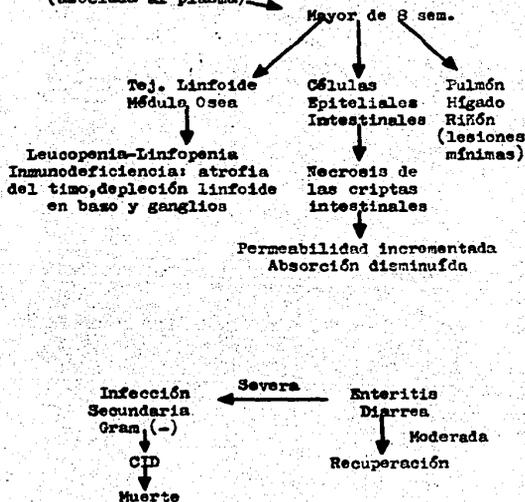
Incremento en el título de anticuerpos, manifestación de signos clínicos, eliminación intestinal del virus hasta por 14 días.



Exposición Oronasal

Ganglios Regionales
Faringe
Tonsilas

Viremia
(asociada al plasma)



CUADRO # 3 PATOGENIA DE LA INFECCION POR PVC. (74)

adicionales como edad, cantidad de virus, grado de infección e inmunidad pueden incrementar la severidad de la enfermedad clínica. La inmunosupresión producida por el virus de DC, concurrente con infección por parvovirus, incrementa la severidad del caso. La encefalitis confirmada como infección por PVC puede ser resultado de DC. La muerte que se produce por enteritis por parvovirus es el resultado de la deshidratación, desbalance electrolítico y del shock por endotoxinas o septicemia. (74,139,183)

La viremia se controla por el incremento de anticuerpos séricos neutralizantes que empieza a aparecer 5 a 6 días postinoculación. El incremento en el título de anticuerpos dificulta el aislamiento del virus, aunque la infección latente puede persistir. Los signos clínicos se observan de 5 a 10 días postinoculación. La resistencia a la severidad de la infección tiene una mejor correlación con la concentración de coproanticuerpos que con el título de anticuerpos séricos. (74)

La infección después del nacimiento, posiblemente en útero o a 2 semanas de edad, es caracterizada por signos generalizados y muerte de cachorros menores de 10 días de edad debido a la rápida multiplicación de células durante este período neonatal. En cachorros de 3 a 8 semanas de edad, la miocarditis se puede presentar solamente cuando el virus persiste en células del miocardio. La muerte aguda es causada por falla en la conducción sin otros signos de insuficiencia cardíaca. El PVC induce a daño degenerativo del miocardio como resultado de respuesta inmunológica a los miocitos cardíacos infectados. (33,40,74,101,116,117,119)

El PVC también destruye células linfoides y precursores mieloides en mitosis, dando como resultado una neutropenia transitoria e inmunosupresión persistente. La marcada disminución de leucocitos en la médula ósea y en la sangre es causada por daño a los precursores de los neutrófilos. Los cambios en la médula ósea pueden reflejar la presencia de endotoxemia o septicemia que se presentan en algunos perros. La

recuperación de la infección está relacionada con leucocitosis en asociación con hiperplasia mieloide. Los eritrocitos están menos afectados debido a su largo período de vida. (3,74,143)

SIGNOS CLINICOS.

Depresión, anorexia, pirexia (40 a 41 °C) y vómito son observados dentro de las primeras 48 horas de enfermedad clínica. Los perros adultos o cachorros moderadamente afectados pueden tener la temperatura rectal normal (39 °C) o ligeramente elevada. Los perros con endotoxemia asociada, tienen una marcada elevación de la temperatura en la fase temprana de la enfermedad, seguida por hipotermia en la fase terminal. El vómito puede variar desde claro a color de la bilis o teñido de sangre. La diarrea es de severidad variable, empezando 6 a 24 horas después. Las heces van de semisólidas a fluidas y conforme la enfermedad progresa, la cantidad de moco se incrementa. La diarrea es inicialmente parduzca o amarillogrisácea, posteriormente teñida de sangre o francamente hemorrágica en perros severamente afectados. Un fluido ralo café-rojizo es producido en algunos casos. Las características de la diarrea no son específicas del PVC, ni sirven para hacer un diagnóstico. (3,8,40,55,74,81,112,140,143,159,160, 180)

La deshidratación y la baja de peso se presentan 24 a 48 horas después de que los signos gastrointestinales se observan. Los mejores porcentajes de sobrevivencia se presentan cuando se encuentran cantidades menores de sangre en las heces. A pesar de la terapia, los casos con gastroenteritis hemorrágica severa empeoran rápidamente como resultado de endotoxemia y/o CID. Algunos animales que continúan vomitando con frecuencia y tienen diarrea persistente con franca hemorragia, pueden presentar shock y finalmente morir. La muerte se presenta 1 o 2 días después, si la enfermedad progresa rápidamente. (40,55,74)

Las tonsilas y los nódulos linfoides de la cabeza y

cuello están generalmente agrandados. Hay pequeñas vesículas que se encuentran en la cavidad oral de algunos cachorros infectados. La relación de estas lesiones con el virus es desconocida. Una descarga nasal mucopurulenta que aparece varios días después del vómito y la diarrea, es causada por reflujo de ácido gástrico dentro de la cavidad nasal. (40,74,148)

Los signos nerviosos empiezan 2 días después de la enfermedad clínica. Letargo, hiperexcitabilidad o ataques pueden preceder la muerte por varias horas y sugieren daño secundario al sistema nervioso a partir de la enfermedad sistémica, septicemia bacteriana secundaria o de la infección concurrente con el virus de distemper. (55,74,102,148)

La recuperación puede presentarse como resultado de una buena respuesta inmune por parte del animal y una adecuada terapia de fluidos. Los animales que sobreviven la enfermedad gastrointestinal por 3 o 4 días por lo general se recuperan rápidamente, en especial cuando la terapia de fluidos ha sido administrada oportuna e intensivamente en el curso de la enfermedad. El PVC rara vez dura más de 1 semana. La diarrea puede ser intermitente o persistente en algunos animales como resultado del daño intestinal permanente. (74,180)

Existen dos formas clínicas de enfermedad cardíaca que han sido observadas recientemente. Las mucosas pálidas y las extremidades frías están presentes en la mayoría de los cachorros. La arritmia cardíaca severa puede ser auscultada justamente antes de la muerte. Los cachorros que sobreviven a la cardiomiopatía desarrollan falla cardíaca subaguda semanas o meses después. Algunos pueden presentar arritmias subclínicas por un período previo a la falla cardíaca descompensatoria. Estos perros provienen de una camada donde murieron sus compañeros y presentan poco desarrollo muscular y falta de crecimiento. En el examen físico se observa el pulso incrementado (> 300 pulsaciones/minuto), lo mismo que la frecuencia respiratoria. Hay ritmo cardíaco irregular, palidez de mucosas y llenado capilar disminuido. Hay hallazgos variables, incluyendo aumento hepático, ascitis, incremento en

sonidos respiratorios, y pulso yugular sistólico, que pueden estar presentes días o semanas antes de la aparente falla cardíaca. (3,10,55,74,86,101,139)

Un reporte reciente indica que el PVC reduce la eficiencia reproductiva. La mortalidad neonatal aguda causada por PVC generalizado, fue recientemente reportado en una camada de cachorros. La mortalidad prenatal y neonatal pueden ser una forma irreconocible de esta enfermedad. (40,74)

LESIONES.

Los perros que murieron de enteritis aguda aparecen en la necropsia muy delgados y deshidratados, con una pequeña cantidad de fluido seroso en la cavidad abdominal y fibrina cubriendo la superficie serosa. El segmento flácido del yeyuno muestra congestión subserosa marcada por un color negro-azulado y con las paredes engrosadas. El fleon y el colon generalmente no están afectados. El lumen intestinal está frecuentemente vacío, pero puede estar ocupado con sangre y exudado acuoso. La mucosa es roja brillante en el duodeno y en el yeyuno y está cubierta por un delgado exudado pseudomembranoso. Los nódulos linfoides periféricos están agrandados. Los nódulos linfoides mesentéricos están generalmente edematosos y contienen hemorragias multifocales. La superficie mucosa y la serosa ubicadas sobre las placas de Peyer están hemorrágicas. La atrofia del timo es el más consistente hallazgo en cachorros afectados con enfermedad del miocardio o entérica. (3,8,38,39,55,74,111,140,150,159,160)

Los cachorros con falla aguda del miocardio están en buenas condiciones físicas. El crecimiento del corazón está caracterizado por áreas pálidas y ventrículos dilatados, los pulmones pueden estar edematosos, de color gris a rosado y moteados por la congestión focal y hemorragia. En perros adultos, la falla cardíaca crónica es similar, con la excepción de hepatomegalia, ascitis, hidrotórax, hidropericardio y fibrosis del miocardio. (14,30,37,55,64,74,86,101,140)

En animales mayores de 8 semanas de edad, las lesiones

microscópicas son necrosis de las criptas epiteliales intestinales y hay una marcada atrofia de las vellosidades con colapso de las criptas en el íleon. Las criptas que quedan, están generalmente dilatadas y contienen vestigios de células necróticas. Rara vez, las criptas epiteliales intactas contienen corpúsculos de inclusión intranucleares eosinófilos. La necrosis y la depleción del tejido linfoide están asociadas con infiltración moderada de la lámina propia por células inflamatorias. La arquitectura de la vellosidad es destruida conforme la enfermedad progresa, y el colapso de las vellosidades se presenta como resultado de la falla para reemplazar las células epiteliales absorbentes. La regeneración epitelial se observa en perros recuperados cuando las criptas se elongan y se vuelven a cubrir con un tejido hiperplásico. La capa epitelial rápidamente se multiplica. (3,38,39,55,74,112,132,159,160)

Hay necrosis diseminadas con depleción de linfocitos en las placas de Peyer, centros germinales de nódulos linfoides mesentéricos, nódulos esplénicos y timo. Subsecuentemente hay hiperplasia linfoide en los perros que sobreviven. Hay necrosis de células mieloblásticas con la excepción de los megacariocitos, que se presenta durante el estado inicial de la infección en los perros severamente afectados. Posteriormente una marcada respuesta de la médula ósea está asociada con una reactivación de la leucopoyesis y un incremento de elementos granulocíticos. (3,38,39,74,112,132)

Los perros con enfermedad del miocardio tienen una gradual progresión de cambios histológicos. La lesión temprana es edema de fibras cardíacas, degeneración y necrosis seguida por infiltración intensa de células plasmáticas y linfocitos en 4 a 6 semanas. Las inclusiones intranucleares basófilas están presentes en el núcleo de miocitos en la fase temprana. Las cicatrices que quedan en los cachorros que sobreviven a la enfermedad están caracterizadas por fibrosis crónica difusa del miocardio, con un mínimo de infiltración celular. El engrosamiento de los septos alveolares está presente en

perros recién nacidos con enfermedad cardíaca o infección generalizada y puede ser por efecto de la neumonía intersticial viral. Los cachorros con PVC generalizado presentan meningoencefalitis, hepatitis focal y necrosis de células renales tubulares en desarrollo. La necrosis es también aparente en células linfoides del bazo, ganglios, nódulos linfoides y en células epiteliales de las glándulas del tracto gastrointestinal. (3,14,18,33,37,64,74,81,86,98,101,110,119,121,140)

DIAGNOSTICO.

La hematología y las pruebas bioquímicas son llevadas a cabo en muchos casos de infección por parvovirus. Como en la mayoría de las infecciones virales, los cambios fisiológicos son más frecuentes en los primeros 4 o 5 días de enfermedad. La leucopenia es generalmente un signo inconsistente, pero cuando se presenta, puede ser proporcional a la severidad de la enfermedad clínica y a su estado al tiempo que la sangre es tomada. En perros leucopénicos que sobreviven por varios días, una leucocitosis secundaria resulta de la respuesta de la médula ósea a la infección secundaria por bacterias. No hay anomalías hematológicas en perros con enfermedad del miocardio, sin embargo se ha observado anemia hipocrómica. Los cambios en médula ósea son degenerativos y tóxicos en células de la serie mieloide y en megacariocitos. (8,74,100,112,139,143,180,183)

Puede ser encontrada Hipoalbuminemia en animales con enfermedad entérica, como resultado de hemodifusión causada por la terapia de fluidos y la disminución de proteínas séricas a través de la mucosa gastrointestinal dañada. La hipoalbuminemia también ha sido notada en cachorros afectados con enfermedad del miocardio. Los cachorros muestran incremento variable de aspartato-aminotransferasa, deshidrogenasa láctica y creatinín-fosfoquinasa, sugestivo de inflamación activa del miocardio ventricular. (74,100)

Las anomalías electrocardiográficas sólo pueden ser notadas en casos crónicos de la enfermedad cuando la descom-

pensación se presenta. El corazón late más rápido (180 a 260 pulsaciones/minuto) con pequeñas ondas R (amplitud < 0.3 a 0.5 mV) y un eje eléctrico menor de 90° . Una onda R de amplitud menor de 0.4 mV es un signo de pronóstico grave. (33,74, 86,101,107,149)

En la forma crónica de la enfermedad algunos cachorros muestran radiográficamente agrandamiento del corazón. La cardiomegalia está caracterizada por agrandamiento atrial y ventricular izquierdo con elevación de la tráquea. Puede encontrarse hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis y efusión pleural moderada. El agrandamiento del corazón derecho generalmente es moderado. Los datos radiográficos de enteritis por parvovirus no son específicos ya que daños similares pueden ser encontrados en otros casos de diarrea aguda en el perro. (10,56,74,86)

Se han usado pruebas serológicas para hacer un diagnóstico y para determinar el estado inmune después de la vacunación, como la inhibición de la hemoaglutinación, neutralización viral e inmunofluorescencia indirecta. (3,74,87,139)

La detección del virus es la prueba más específica para confirmar PVC. Un gran número de virus puede ser encontrado en las heces y tejidos durante la viremia, pero los virus detectables desaparecen de las heces entre los 7 y 9 días, lo que corresponde a 2 o 3 días después del ataque inicial. (8,25,30,63,74,117,139)

La microscopía electrónica fue el primer método para identificar al virus. La hemoaglutinación ha sido usada para detectar PVC en heces y en cultivo de tejidos y tiene la ventaja de ser rápida y fácil. (3,8,9,25,30,31,63,74,87,111)

La fluorescencia directa e indirecta ha sido usada para examinar tejidos, secreciones mucosas, muestras de excremento y cultivo de tejidos infectados de PVC. La prueba de ELISA en correlación con la hemoaglutinación ha dado buenos resultados para detectar PVC en las heces. (3,74,87,123,139,166)

TRATAMIENTO.

El tratamiento de gastroenteritis por PVC es similar

al utilizado para otras causas de diarrea, y la confirmación del diagnóstico no nulifica la terapia aplicada. Se debe discontinuar la ingestión oral de todos los sólidos y líquidos cuando se presenta el vómito, para ayudar a reducir la irritación al tracto intestinal dañado y reducir el movimiento del epitelio intestinal, que es esencial para la multiplicación del PVC. (40,74,180,183)

La terapia de fluidos debe iniciarse rápidamente para aliviar la deficiencia asociada con la diarrea y el vómito. La solución de lactato de Ringer es sugerida para disminuir la acidosis metabólica que se desarrolla con la diarrea persistente. La alcalinización con bicarbonato de sodio se recomienda, sin embargo no debe ser excesiva o rápidamente administrada, debido a la hipertonicidad potencial y a la acidosis del FCE. Se puede adicionar potasio cuando haya una continua diuresis, anorexia y restricción de alimento, así como cuando se administren soluciones glucosadas ya que carecen de potasio y causan un cambio intracelular del electrolito. La hipocalcemia siempre debe ser corregida. La suplementación de potasio debe ser de 40 mEq/L en fluido isotónico por vía IV siempre que el potasio sérico esté por debajo de 3.5 mEq/L. (74,117,140,183)

La elección de la ruta adecuada para administrar los fluidos es esencial para minimizar complicaciones que pueden resultar de una administración inapropiada. La administración SC se recomienda en animales con vómito y una deshidratación moderada. Una infección secundaria o celulitis pueden aparecer en el sitio de administración de fluidos si la leucopenia e inmunosupresión persiste o si la ruta es usada con frecuencia. La vía IV debe ser usada en animales débiles y severamente deshidratados, en shock o con vómito persistente. Han sido recomendados la dextrosa, el potasio y la insulina mezclados con solución de Ringer, como una alternativa en perros con hipoglicemia intracelular que sucede cuando hay endotoxemia. Las transfusiones de plasma o sangre son preferibles a los fluidos para la expansión de volumen, en perros

con hipoalbuminemia. El uso de sangre completa es menos deseable que el plasma porque aquella aumenta el riesgo de producir CID complicada por el daño al estroma de los eritrocitos en circunstancias de hipotensión. Los estudios recientes han probado que perros con PVC tratados con suero hiperinmune (HI-8192; 2ml IV) dentro de 4 días postinoculación (primer día de enfermedad clínica), muestran enfermedad clínica moderada y sobreviven, al contrario de perros sin tratamiento que murieron. Si se usa tempranamente, esta forma de terapia puede tener una gran aplicación práctica en el tratamiento de esta enfermedad. (74,120)

La administración oral de fluidos hipertónicos puede ser benéfica en el tratamiento de casos moderados de diarrea o cuando el vómito es mínimo y la integridad de la mucosa intestinal está intacta. (74,183)

Los antibióticos deben ser reservados para animales con signos de infección bacteriana secundaria. Las complicaciones después del uso prolongado de antibióticos incluyen sobrecrecimiento bacteriano, susceptibilidad para la invasión de patógenos y alteraciones de las funciones digestivas del intestino. (74,183)

Los movimientos intestinales con desprendimiento de mucosa, fiebre severa, cambios degenerativos en el leucograma, hipoglucemia y otros signos clínicos que indiquen bacteremia deben ser considerados para empezar una terapia con antibióticos. Las penicilinas y los aminoglucósidos pueden ser usados en combinación, ya que son efectivos en contra de anaerobios y gramnegativos, respectivamente. El cloranfenicol afecta a los dos grupos pero es bacteriostático y se limita su efectividad. Los antibióticos no absorbibles como la neomicina, no deben ser usados porque tienen espectro limitado, además de que pueden aumentar la toxicidad al ser absorbidos por la mucosa dañada. (74,183)

Los agentes que disminuyen la motilidad y que restringen el flujo de la ingesta, pueden conducir a una absorción incrementada de endotoxinas. Las drogas antieméticas están

indicadas cuando el vómito es persistente e incontrolable. Los adsorbentes y los antiácidos no son recomendables en el tratamiento de diarrea por parvovirus. El caolín y la pectina en combinación deben ser usados cuando haya hemorragia intestinal ya que facilitan la coagulación en el sitio en donde la mucosa está dañada. (74,140,183)

Los animales que sobreviven deben empezar con una dieta blanda semisólida 24 horas después de que desaparecieron los signos clínicos de gastroenteritis y se debe ir cambiando gradualmente a dieta sólida después de varios días. El resultado final de gastroenteritis por PVC depende del grado de leucopenia, el daño a la mucosa y los cuidados intensivos de mantenimiento. (74)

El tratamiento en cachorros con falla cardíaca subaguda casi siempre se ve frustrado. El descanso, diuréticos y broncodilatadores pueden ser usados para controlar la falla cardíaca, también pueden utilizarse drogas antiarrítmicas y oxígeno, pero la enfermedad es progresiva y el pronóstico grave. (74)

En cachorros recién nacidos y en cachorros con miocardiitis aguda la muerte es tan rápida que el tratamiento es extremadamente difícil. Además, la enfermedad del miocardio no puede ser prevenida en cachorros de la camada que sobreviven y generalmente desarrollan falla cardíaca como a los 6 meses de edad. Por esta razón es poco ético vender cachorros de una camada que sobrevivió a cardiomiopatía por PVC. (74)

PREVENCION.

La aparición repentina de la enfermedad y sus efectos, han dado por resultado el desarrollo de vacunas efectivas. Muchos perros parcialmente protegidos desarrollan una infección moderada o subclínica con el virus virulento. (74)

Los perros con un título inhibitorio de la hemoaglutinación < 40 , fueron susceptibles a la infección. Los perros con títulos > 160 resistieron el desafío por completo. El título adquirido por el cachorro es proporcional al título de la

perra. El calostro provee un 90% de anticuerpos maternos, el 10% restante es transferido en la placenta. Las camadas de muchos cachorros tienen proporcionalmente menos anticuerpos que las camadas pequeñas. El título de anticuerpos séricos en el cachorro durante la primera semana de vida equivale del 50 al 60% del de la perra y decrece en 50% cada 9.7 días. (74,140,142,163).

Los productos inactivados de origen felino proveen efectiva pero corta inmunidad. En ausencia de anticuerpos maternos son requeridos un mínimo de 2 dosis de vacuna. La primera dosis da protección que dura sólo 3 semanas y la segunda protege de 3 a 6 meses por lo que hay que revacunar cada 3-6 meses. (8,20,40,44,45,74,139,141,155,163)

La vacuna inactivada de origen canino produce una respuesta un poco mejor que la de origen felino. Protege hasta por 13 meses y no se elimina el virus. Las vacunas inactivadas con formalina producen menores títulos que las inactivadas con beta-propiolactona. Los productos con 2 adyuvantes producen mejores títulos que los que tienen 1 o ninguno. (8,52,74,139,140,141,144,155,163,173,174)

La vacuna de virus activo modificado de origen felino produce una respuesta más alta y rápida de anticuerpos que la de virus inactivado, es segura y no produce la enfermedad o la diseminación del virus. La protección provista por este producto ha sido variable y los perros inmunizados satisfactoriamente responden al desafío oral hasta por 6 meses posteriores a la vacunación. Las vacunas de panleucopenia felina de uso en gatos no deben ser aplicadas en perros. La respuesta inmune a las vacunas heterólogas depende de la cantidad de virus. (8,9,20,70,74,139,140)

La vacuna de virus activo modificado de origen canino ha sido aislada de PVC menos virulento o por modificación por alto pasaje en cultivo celular o ambos. Un pasaje viral de 80 a 100 veces es requerido. El pasaje en cultivo de tejidos felino reduce la eficacia de la vacuna. La ventaja de esta vacuna es que se necesita una pequeña cantidad de virus para

lograr una buena inmunidad. La inmunidad empieza 3 o 4 días después de la primera vacunación. No son recomendadas en perros inmunosuprimidos, perras gestantes o cachorros menores de 5 semanas de edad. Las perras deben ser vacunadas por lo menos un mes antes de la concepción. (20,32,40,71,74,117,-139,163)

La recomendación para la vacunación de PVC es de aplicar dosis repetidas a las 2-4 semanas hasta que el animal tenga 14, 16 o 18 semanas de edad. En la actualidad no hay pruebas de que haya interferencia entre diferentes marcas de vacunas. La interferencia en la vacunación, la cual probablemente se desarrolla como resultado de la síntesis de anticuerpos y de interferón, puede presentarse cuando la vacuna es usada con menos de 2 semanas de separación. Se recomienda alternar la vacuna de parvovirus con la de distemper a intervalos de 3 semanas. La aplicación de las vacunas juntas puede producir encefalitis en cachorros menores de 10 semanas de edad. (67,71,74,108,151)

La vacunación contra parvovirus puede empezar de 6 a 8 semanas de edad, cuando la incidencia es alta o cuando se privó a los cachorros del calostro materno. Sin embargo, no se deben usar vacunas de virus activo modificado de origen felino o canino, porque pueden producir daño a las células en rápida división como el miocardio. (74,139)

Se debe prevenir a los dueños que mantengan a sus perros aislados hasta que se haya completado su programa de vacunación para distemper y parvovirus. La inmunización oral ha sido probada en un esfuerzo por vencer el bloqueo de los anticuerpos maternos al virus vacunal. Los resultados no han tenido éxito. (74)

CONTROL.

Se debe tener una buena higiene, desinfección y un buen manejo de heces, debido a la gran resistencia del virus. El lavado debe ser seguido por desinfección con blanqueador de cloro diluido 1:30 o dilución al 1% de formalina. (40,74,

139,140)

Fritz en 1979 sugirió que una simultánea aparición de gastroenteritis en personas estaba asociada con diarrea por parvovirus en perros. No hay evidencia de esta asociación, ya que no hay transmisión al humano. posiblemente esta asociación se debe a que los perros con PVC eliminan también cantidades grandes de bacterias como Campilobacter o Salmonella, que son patógenas para los humanos. (31,66,74,140)

1.4. INFECCION POR HERPESVIRUS CANINO.

La infección por Herpesvirus Canino (HVC) fue reportada por vez primera en 1965 en los Estados Unidos. Es una causa importante de mortalidad neonatal en cachorros. (6,55,124)

ETIOLOGIA.

El HVC tiene propiedades morfológicas y patológicas similares a los herpesvirus que afectan a otras especies, pero sólo los perros son susceptibles. Las partículas maduras tienen un diámetro de 142 nm. con un núcleo central de ADN rodeado por dos membranas. La síntesis del ADN viral y de su nucleocápside se lleva a cabo dentro del núcleo de la célula del huésped. Es inactivado por solventes lipídicos, por la exposición al éter por 12 horas, al cloroformo, al alcohol y por calor (56 °C de 5 a 10 minutos, 37 °C por 22 horas). Ha sido inactivado a 4 °C en un año. Es estable en un pH entre 6.5 y 7.6, pero es rápidamente destruido en un pH por debajo de 5.0. (6,66,76)

EPIZOOTIOLOGIA.

La infección por HVC se ha presentado en los Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón, Inglaterra y Alemania. La incidencia dentro de criaderos varía desde 20 hasta 90%. No hay una relación aparente entre la presencia de anticuerpos contra el virus y la incidencia de infección clínica. Sólo cachorros menores de una semana de edad han sido fatalmente infectados y han muerto dentro de las dos semanas siguientes a la exposición oronasal de pequeñas cantidades del virus. Los cachorros mayores de 2 semanas de edad son relativamente resistentes y desarrollan la enfermedad clínica moderada o inaparente. (6,55,76)

El virus parece no estar diseminado en el medio ambiente, pero sí hay diseminación por contacto entre perros.

Los perros adultos infectados, pueden eliminar el virus en secreción nasal y oral hasta dos semanas después de la infección. Debido al procedimiento de mamar, un cachorro infectado puede fácilmente transferir la infección vía saliva, heces, orina y por la inhalación o ingestión de material infectado. (6,55,76)

A pesar de la infección persistente en el perro, las hembras que una vez perdieron a sus cachorros debido a la infección por HVC, no sufren pérdidas en sus subsecuentes camadas. (6,76)

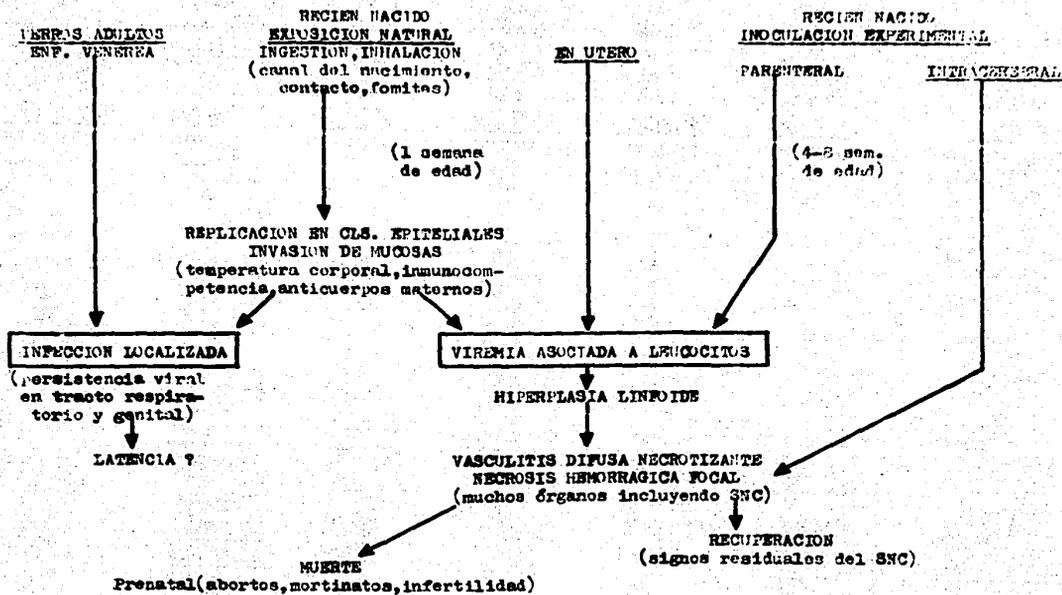
Los fetos pueden ser infectados en el útero durante la infección primaria de la perra y en el paso por el canal del nacimiento de una perra recientemente expuesta al virus. (6,66,76)

El virus también puede ser transferido por personas a perros susceptibles cuando se manejan animales infectados. (6,66)

PATOGENIA.

Las puertas de entrada más importantes son la mucosa oronasal y las tonsilas. La primera replicación se presenta en las células epiteliales y la mucosa dentro de las primeras 24 horas postinoculación. El virus entra a la corriente sanguínea después de ser fagocitado o después de infectar macrófagos y otros leucocitos. La viremia intracelular da como resultado la diseminación del virus a través del organismo dentro de 3 o 4 días postinoculación. La localización en las células fagocíticas mononucleares de los nódulos linfoides y en el bazo provoca una hiperplasia linfoide. La necrosis multifocal progresiva se presenta en muchos órganos perenquimatosos como resultado de la diseminación del virus, con altas concentraciones de este en adrenales, riñones, pulmones, bazo e hígado. (Ver cuadro #4). (18,55,66,76)

Las hemorragias multifocales asociadas con necrosis están ligadas a la marcada trombocitopenia que sucede durante la infección. La trombocitopenia puede resultar de CID



PATOGENIA DE LA INFECCION POR HVC. (76)

CUADRO # 4

asociada con el daño diseminado al endotelio vascular y los tejidos necróticos o de destrucción inmunomediada secundaria a la infección viral. (28,76,82)

Se presenta una meningoencefalitis en la infección sistémica de cachorros recién nacidos, pero los signos clínicos no siempre son aparentes. Los cachorros mueren de enfermedad sistémica en la mayoría de los casos, antes de que se manifiesten los signos neurológicos. Sin embargo, los que sobreviven pueden mostrar deficiencias neurológicas. La diseminación intracelular hematogena del virus puede llegar al SNC por varios medios, incluyendo la emigración de leucocitos infectados o de virus libres en el FCE desde el plexo coroideo y meninges. La ganglioneuritis del nervio trigémino es una lesión frecuente de cachorros infectados por exposición oronasal. Esto sugiere que el HVC puede viajar sobre los nervios o linfáticos periféricos, como ha sido reportado en humanos en el caso del herpesvirus simple. (76)

El daño al SNC y a los ojos de cachorros recién nacidos resulta en anomalías en el desarrollo del cerebelo y la retina. (76)

En general los herpesvirus son conocidos por su afinidad por el tracto respiratorio, desarrollo de infección latente o persistente, invasión y aborto de los fetos, producción de enfermedades venéreas e infección del SNC. Varios factores, incluyendo regulación de la temperatura y estado inmune, están involucrados en el desenvolvimiento o resistencia a la infección que se desarrolla en perros entre 1 y 2 semanas de edad. La temperatura rectal normal de un perro adulto es de 38.4 a 39.5 °C. La regulación de la temperatura de un cachorro recién nacido no se desarrolla hasta las 2 o 3 semanas de edad, y la temperatura rectal es generalmente 1 a 1.5 °C menor que la de un perro adulto. (18,28,40,55,76,84)

La enfermedad clínica puede no ser aparente en cachorros infectados que recibieron inmunidad adecuada en el calostro. Sin embargo, el virus puede ser aislado de la faringe, fosas nasales, cerebro, pulmón, hígado, riñón y orina 2 o 3 semanas

después de que adquirieron la enfermedad, haciendo de estos cachorros una importante fuente de infección para otros. (55,76)

El efecto de las infecciones bacterianas secundarias en la diseminación fatal por HVC en cachorros recién nacidos es mínimo. Sin embargo, puede explicar la patogenia de la infección respiratoria en cachorros y perros adultos. (76)

El efecto de la infección transplacentaria con HVC así como con otros agentes teratogénicos, depende del estado de gestación en el cual la infección se presenta. La infección en perras preñadas provoca infertilidad, aborto, mortinatos o cachorros débiles, sin signos clínicos en la perra. El HVC ha sido aislado de lesiones vesiculares del tracto genital de los perros. La transmisión venérea es una importante forma de diseminación entre perros adultos. Pero no se sabe si el herpesvirus venéreo es de la misma cepa que afecta a cachorros recién nacidos o de la cepa que afecta a las vías respiratorias altas. (28,76,83,84)

SIGNOS CLINICOS.

Los cachorros infectados se observan torpes y deprimidos, pierden el interés por mamar, su excremento es amarillo-verdoso, lloran persistentemente y muestran dolor a la palpación abdominal. Una rinitis se manifiesta por descarga nasal serosa, mucopurulenta o hemorrágica. Hemorragias petequiales están diseminadas en las mucosas. Algunas veces se presentan erupciones eritematosas y edema subcutáneo en la región abdominal ventral e inguinal. Los cachorros pierden la conciencia y muestran opistótonos y ataques durante la fase terminal de la enfermedad. La muerte se presenta de 24 a 48 horas después de manifestar los signos clínicos. (55,76)

La muerte en cachorros menores de 10 días de edad parece ser rara, pero cuando se presenta indica la infección en útero. (28,76,85)

La infección genital de perras adultas está caracterizada por elevaciones vesiculares difusas y multifocales en la

mucosa vaginal. La hiperplasia linfocítica ha sido una característica de animales infectados crónicamente. No se presenta malestar, ni descarga vaginal en perras afectadas a pesar de la alta incidencia de infertilidad, aborto y mortinatos. Las lesiones vesiculares empiezan a ser más notorias al principio del proestro y degeneran durante el anestro. Los machos con lesiones similares sobre la base del pene y prepucio tienen una descarga prepucial. (6,28,76,85)

LESIONES.

Las lesiones de la infección por HVC fatal en cachorros, incluyen hemorragia difusa multifocal y decoloración gris en una gran variedad de órganos parenquimatosos. El hígado, los riñones y los pulmones son los más afectados. Un fluido de seroso a hemorrágico está presente en la pleura y en el peritoneo. Hay esplenomegalia y linfadenopatía generalizada. Las hemorragias petequiales son numerosas a lo largo de la superficie serosa del intestino. La ictericia es raramente reportada. (6,42,55,76,82)

Los hallazgos histológicos son caracterizados por focos diseminados de necrosis perivascular con infiltración celular moderada en pulmones, hígado, riñones, bazo, intestino delgado y cerebro. Las lesiones histológicas en la piel, vagina, prepucio y cavidad bucal consisten en vesículas de varios tamaños, producidas por degeneración de las células epiteliales, resultando en acantosis marcada. Las lesiones menos severas son evidentes en el estómago, páncreas, adrenales, omento, retina y miocardio. Las inclusiones intranucleares basófilas simples son vistas con o sin tinción de la membrana nuclear. Las inclusiones acidófilas son menos comunes. Las inclusiones son más difíciles de encontrar en áreas de necrosis diseminada, pero han sido identificadas en células del epitelio nasal. Los ganglios linfáticos y el bazo de cachorros muestran hiperplasia reactiva de elementos fagocíticos mononucleares. Las lesiones necróticas multifocales también han sido descritas en la placenta de perras preñadas y en los

cachorros que adquieren la infección en útero. El virus puede ser aislado de la vagina hasta por 18 días después del parto. Las lesiones histológicas en el SNC de cachorros recuperados están caracterizadas por una ganglioneuritis y meningoencefalitis no supurativa. Una encefalitis multifocal granulomatosa caracterizada por proliferación celular incrementada pericápicularmente se presenta primero en el cerebro y en el pedúnculo cerebelar. (42,55,76,82,83,84,85)

DIAGNOSTICO.

La determinación de la infección por HVC en cachorros recién nacidos, depende generalmente de la información obtenida en la historia clínica, del examen físico y de los cambios patológicos observados. Las anomalías en la bioquímica y en la hematología son inconsistentes y no específicas. Las muestras de sangre son difíciles de obtener en perros de esta edad y la muerte súbita evita su colección. (76)

El HVC puede ser aislado de varios órganos parenquimatosos durante la infección sistémica aguda de cachorros recién nacidos. El aislamiento del virus es obtenido de adrenales, riñón, pulmón, bazo e hígado. En perros adultos o recuperados, el aislamiento de HVC está restringido a la mucosa oral, tracto respiratorio alto y genitales externos. La recuperación del virus no ha sido demostrada después de 2 o 3 semanas postinoculación. Cuando el huésped es estresado, la reactivación de las lesiones respiratorias y genitales puede permitir el aislamiento del virus. (76)

El cultivo del HVC se hace casi exclusivamente en células de origen canino, principalmente en células de riñón de perro. El crecimiento está restringido a una temperatura óptima de 35 a 36 °C. Los cambios citológicos empiezan más o menos 16 horas después de la inoculación. Las células infectadas empiezan a redondearse, a separarse de la superficie del vidrio y dejan placas claras rodeadas por células necróticas. La formación de placas es mejor observada cuando el monoestrato está sobrepuesto con un medio semi-sólido como

agar o metilcelulosa. La morfología de la placa ha sido usada como un marcador de la patogenicidad del virus. Las placas pequeñas parecen tener poca virulencia. Los cultivos infectados son teñidos con hematoxilina-eosina o por el método de Schorr's y pueden revelar en algunas células, inclusiones intranucleares acidófilas casi imperceptibles. Los cambios nucleares consisten en disolución de la cromatina y formación de corpúsculos basófilos de nucleoproteínas. (6,76)

Las pruebas serológicas para los anticuerpos de HVC están basadas en pruebas de neutralización del virus y se auxilian con la formación de placas o citopatogenicidad. Los anticuerpos que se incrementan después de la infección pueden permanecer hasta por 2 años. La técnica de anticuerpos fluorescentes y la microscopía electrónica son usadas para detectar HVC en tejidos y en cultivos celulares. (6,76)

El HVC se tiene que diferenciar de la HIC, aunque en la hepatitis las inclusiones virales están generalmente presentes sólo en casos agudos y tienen características identificables, las lesiones vistas en HVC son diferentes a las observadas en HIC. (28,66,76)

TRATAMIENTO.

El tratamiento de una camada de cachorros infectados con HVC es inútil hasta que un diagnóstico ha sido hecho, debido a la rápida progresión fatal de la enfermedad. La mortalidad en cachorros durante una epizootia puede ser reducida por inyección intraperitoneal con 1 o 2 ml. de suero hiperinmune. Solamente se requiere una inyección debido al período tan corto de susceptibilidad de los cachorros. Este tratamiento parece ser benéfico aunque los títulos de anticuerpos séricos en cachorros no siempre se correlacionan con la severidad de la enfermedad clínica. Los sueros inmunes pueden ser obtenidos de perras que han perdido previamente camadas por infección de HVC. La elevación en la temperatura del medio ambiente y subsecuentemente de la temperatura rectal de cachorros afectados tiene beneficio cuestionable. (55,76)

Las drogas antivirales como vidarabina (adeninarabinosida) y aciclovir (acicloguanosina) se ha encontrado que son efectivas en el tratamiento localizado y en la infección del SNC por herpes simple en humanos y animales de laboratorio por administración tópicamente y sistémica. La 5-yodo-2-deoxiuridina, se reporta que tiene poco éxito. (76)

PREVENCIÓN.

La baja frecuencia de focos de enfermedad y la pobre inmunogenicidad de HVC reduce el incentivo para producir una vacuna comercial contra esta enfermedad. Los reportes de Europa y los Estados Unidos han demostrado una incidencia de anticuerpos contra HVC de 6% en una población de perros tomada al azar y de 100% en criaderos con alta incidencia de la infección. La inmunización con una vacuna comercial inactivada, disponible en Europa, ha demostrado que incrementa el título neutralizante 4 veces en la mayoría de los perros, pero no parece proveer protección por largo tiempo. La vacuna de virus activo probablemente sea requerida si se espera que la inmunidad sea duradera en cachorros. La vacuna de HVC de virus activo modificado tiene la desventaja de inducir interferencia de anticuerpos en la población en donde se introduce una infección latente. La vacunación con un poxvirus avirulento de ave, disminuye la mortalidad en cachorros desde 97 a 26%, de este modo se reducen las desventajas del producto homólogo. (71,76,124)

La protección profiláctica para los cachorros puede ser llevada a cabo con la administración de suero hiperinmune durante los primeros días de vida, en un criadero donde exista este problema. (55,76,152,153)

CONTROL.

En términos prácticos, la erradicación de HVC es imposible. Se debe tener cuidado de asegurar que la temperatura del medio ambiente de los cachorros recién nacidos sea mantenida en un rango que conserve su temperatura rectal entre 38.4 y

39.5 °C. Esto puede lograrse con jaulas calientes para parto, lámparas u otro dispositivo. (76)

La reducción de la incidencia de HVC en un criadero puede lograrse por aislamiento de la perra y los cachorros infectados que se recuperan de la enfermedad clínica. Los cachorros clínicamente afectados eliminan grandes cantidades de virus en sus secreciones por 2 o 3 semanas posteriores a la recuperación. Persiste por períodos cortos de tiempo (minutos) en secreciones de órganos reproductivos y respiratorios, de tal manera que la diseminación es sólo por contacto inmediato a través de aerosoles o fomites. (76)

CAPITULO II. ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO DEL PERRO.

2.1. RABIA.

La rabia o hidrofobia es una encefalitis viral caracterizada por un comportamiento alterado, agresividad, parálisis y muerte. Es una de las enfermedades de distribución mundial más importantes que afectan la salud pública. Fue descrita en perros desde 500 años A. C. La naturaleza infectiva de la saliva de un perro rabioso fue reconocida por Zinke en 1804. Pasteur en 1881 demostró el neurotropismo del virus rábico. En 1903 Negri estableció un diagnóstico confiable al identificar corpúsculos de inclusión intracitoplasmáticos en neuronas de animales rabiosos. (6,11,41,75,124,165,179)

ETIOLOGIA.

El virus de la rabia es un miembro de la familia Rabdo-viridae y del género Lisavirus, envuelto, en forma de bala, ARN y mide 75 por 180 nm. Aunque el virus de rabia clásica consiste de una simple entidad antigénica. En la actualidad utilizando técnicas de anticuerpos monoclonales, se han reconocido 4 variantes antigénicas: tipo 1 (CVS y virus clásico); tipo 2 (Lagos bat); tipo 3 (Mokola) y tipo 4 (Duvnhage). (6,15,75,104,124,130,131,181)

El virus de la rabia es destruido por varias concentraciones de formalina, fenol, halógenos, compuestos mercuriales, ácidos minerales y otros desinfectantes. Es extremadamente lábil cuando se expone a los rayos del sol y al calor. (41,75,179)

Este virus puede permanecer viable en un cadáver hasta 24 horas a 20 °C. Sin embargo, sobrevive por mucho más tiempo si la víctima es refrigerada. El almacenaje a temperaturas ultrabajas (-30 a -80 °C) prolonga la sobrevivencia del virus por meses y hasta años. También se le puede mantener durante mucho tiempo en forma liofilizada. (41,75,130)

El virus rábico se multiplica en vertebrados y en

insectos. Pudiendo ser propagado en embrión de pollo y pato, animales de laboratorio, pollitos recién nacidos y líneas celulares. (15,124)

EPIDEMIOLOGIA.

El virus rábico afecta principalmente a perros, gatos y otros carnívoros, pero todos los animales de sangre caliente son vulnerables a la infección con este virus. Sin embargo, el grado de susceptibilidad de las especies varía considerablemente. Existen individuos de susceptibilidad muy alta tales como: el zorro, coyote, chacal, lobo, rata canguro, rata algodонера y comadreja. Entre los animales de susceptibilidad alta están: el zorrillo, mapache, murciélago, conejo, hamster, gato doméstico, lince, cobayo y algunos miembros de la familia Viveridae. Animales con moderada susceptibilidad son: los perros domésticos, caprinos, ovinos, bovinos, caballos, humanos y primates no humanos, ardillas y hamsters de campo. Todos los pájaros y mamíferos primitivos como los marsupiales, tienen una baja susceptibilidad. (6,40,41,75, 104,181)

En México el perro es el principal vector de la rabia urbana. La enfermedad se ha mantenido en las ciudades y poblados, con el consiguiente desenlace mortal, debido a la gran densidad de este animal (1 perro por cada 10 habitantes), a su alta tasa de reproducción anual, así como al largo período de incubación que tiene el virus en algunos perros, siendo todos estos factores importantes en las epizootias de rabia canina en este país y en otros. (36,41,75,93,164)

PATOGENIA.

El virus rábico se transmite a los animales y al hombre principalmente a través de soluciones de continuidad, en donde permanece hasta 48-72 horas. El período de incubación del virus varía en los perros desde 10 a 16 días y en algunas ocasiones hasta de un año. Durante este período el virus se replica en los miocitos del sitio afectado hasta alcanzar las

terminaciones nerviosas regionales, a través de las cuales viajará en forma centrípeta a lo largo de los axones a una velocidad de 1-3 mm./hora hacia el SNC, en donde al lisar las células nerviosas, inicia una encefalitis no supurativa que se manifiesta clínicamente con un cambio de conducta, posteriormente hay irritabilidad y finalmente se produce la muerte, que es inevitable después de que se manifiestan los signos clínicos. El cerebro es el último órgano blanco del virus rábico, y este puede además infectar otros órganos tales como las glándulas salivales por movimientos centrifugos a lo largo de la ruta axoplásmica. Es a este hecho al que se debe que el virus sea encontrado en la saliva de animales enfermos algunos días (dos o tres y a veces cinco) antes del comienzo de la enfermedad. La eliminación del agente por esta vía puede seguir hasta la muerte del animal. Se estima que aproximadamente el 55% de los perros rabiosos eliminan virus por la saliva y la cantidad varía desde apenas algunos vestigios hasta títulos muy altos. La duración de la eliminación viral en la saliva, después del principio de los signos nerviosos, depende del curso de la enfermedad. El virus puede ser encontrado raramente en orina, leche y otras secreciones. (1,2, 11,15,41,75,88,89,130,164,179,181,182)

Un aspecto importante que ha dado lugar a controversias desde hace tiempo, se relaciona con la posible existencia de portadores, es decir, de animales clínicamente normales que eliminan virus por la saliva. En Etiopía se ha podido aislar el virus de la saliva de varios perros asintomáticos y durante períodos muy largos, pero la cepa involucrada tiene caracteres de virulencia atenuada y es patógena para los perros sólo por vía intracerebral. Hasta el presente, no hay una prueba fehaciente de que exista tal estado de portador de virus rábico. (11,41,58,59,60,75,182)

SIGNOS CLINICOS.

La infección por el virus de la rabia ha sido dividida en 3 estados: prodrómico, furioso y paralítico. No es posible

la estricta distinción entre la forma paralítica y furiosa de la enfermedad ya que frecuentemente se presentan en combinación. (6,11,15,69,75,179)

La fase prodrómica de la infección generalmente dura de 2 a 3 días y está asociada con cambios en el comportamiento, como temor y ansiedad. Los animales amigables se vuelven huraños o irritables y pueden morder, en tanto que un animal arisco se puede volver más dócil y cariñoso. La dilatación de la pupila y/o reflejo palpebral y corneal retardados son aparentes. Algunos perros pueden desarrollar prurito en el sitio de exposición produciéndose mutilaciones en esta zona. (6,11,15,41,55,69,75,179,182)

La etapa furiosa dura de 1 a 7 días, sin embargo, en algunos perros puede ser tan pasajera que no es reconocible. Los animales se vuelven inquietos e irritables y responden bruscamente a estímulos visuales y auditivos, se vuelven fotofóbicos e hiperestésicos, ladran, dan mordidas a objetos imaginarios y empiezan a deambular. Pueden comer objetos inusuales, especialmente madera. También evitan el contacto con personas o prefieren permanecer en la oscuridad o en lugares tranquilos. Cuando se enjaulan, muerden, rasguñan o atacan la jaula. Generalmente desarrollan incoordinación muscular, desorientación o ataques durante esta fase. Si no mueren durante un ataque, pueden progresar a un estado paralítico corto y entonces mueren. (6,11,15,41,55,69,75,179,182)

La fase torpe o paralítica, generalmente se desarrolla dentro de los 10 días siguientes al primer signo clínico. En algunos perros, la parálisis puede empezar después de 24 horas del primer signo clínico, sin embargo en la mayoría empieza a aparecer en 2 a 4 días. En algunos animales la manifestación de signos neurológicos puede reflejar la lisis de neuronas motoras con parálisis de la extremidad que ha sido mordida. La parálisis en algunas ocasiones es progresiva desde el sitio de la mordida hasta que el SNC está involucrado completamente. La parálisis de nervios craneales puede ser el primer signo clínico reconocible si la mordida ocurre en

la cara. El cambio en el tono del ladrido resulta de parálisis laríngea. Los perros pueden empezar a salivar o a espupear excesivamente como resultado de su inhabilidad para deglutir y de la respiración agitada que desarrollan. (6,11, 15,41,69,75,182)

La mandíbula trabada es resultado de parálisis de los músculos masticatorios. El perro puede hacer un sonido como de ahogo, lo que hace pensar que tiene algo atorado en la garganta. Es entonces cuando se puede estar expuesto a la saliva infectada en el intento por remover el supuesto objeto extraño. Después de que la cabeza, cuello o una extremidad son mordidas, la parálisis se disemina rápidamente y afecta el cuerpo entero. La muerte sobreviene como resultado de coma y paro respiratorio. (11,15,41,75,88,182)

LESIONES.

El cadáver puede estar emaciado y deshidratado debido a que el perro no pudo comer ni beber líquidos. Puede presentar traumatismos en diferentes áreas y en el estómago suele haber objetos extraños. En las meninges puede haber congestión. (15,41)

No hay lesiones severas detectables en el SNC. Los cambios patológicos dependen del tiempo de replicación viral en el encéfalo. El virus puede causar invasión neuronal extensiva observándose polioencefalitis caracterizada por neurofagia mínima, degeneración neuronal, inflamación no supurativa, linfocitosis focal o diseminada, plasmocitosis perivascular e infiltración focal de células mononucleares. Las áreas más afectadas son: corteza cerebral, hipocampo, sustancia negra, núcleo rojo, la materia gris periacueductal, globo pálido, tálamo, piso del cuarto ventrículo, puente, médula oblonga y las astas ventrales y dorsales de la médula espinal. (6,15, 69,75)

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de la rabia no siempre es fácil, desde

que existe la posibilidad de exposición humana, por lo que la rapidez y exactitud del mismo son esenciales. (105,124)

La historia clínica, los signos clínicos y la situación epizootiológica son útiles, pero se deberán extremar las precauciones ya que una signología nerviosa puede ser causada por diferentes etiologías. (15,41)

Un animal que padece rabia generalmente muere en 2 o 3 días. Si no es así el animal deberá ser sacrificado y la cabeza y cuello deberán ser enviados en refrigeración (no congelados), al laboratorio para su diagnóstico en una caja de unicel o metálica perfectamente cerrada con la siguiente leyenda "PRECAUCION, ESTA CAJA CONTIENE LA CABEZA DE UN ANIMAL SOSPECHOSO DE HABER MUERTO DE RABIA". El cerebro puede ser removido cuando las condiciones lo permitan y enviado en glicerina al 50%. Si el animal sospechoso es encontrado muerto, el cuerpo entero deberá enviarse al laboratorio. (15,36,105,124)

Si el animal está vivo y clínicamente sano, deberá ser cuarentenado y observado por un MVZ. Si los signos nerviosos no se desarrollan en 10 días, el caso puede ser considerado negativo. Si el animal muere en cuarentena o presenta signos nerviosos y ha mordido a personas, éste deberá ser enviado al laboratorio para diagnóstico de rabia, así como los individuos involucrados deberán ser tratados inmediatamente sin esperar el resultado de laboratorio. (105,124,130,131,181)

El diagnóstico de laboratorio incluye los siguientes métodos:

1. Histopatología. Es la demostración microscópica de inclusiones acidofílicas características en el citoplasma neuronal (Cuerpos de Negri) mediante las técnicas de Seller, Giemsa, Fucsina, Hematoxilina, Eosina o Mann. Estas inclusiones varían de 0.25 a 20 nm. en tamaño y son más frecuentes en el hipocampo y cerebelo, sin embargo, no siempre son encontradas. Otros cambios histopatológicos no patognomónicos son una polioencefalitis no purulenta con degeneración neuronal y necrosis. (75,99,105,124,130,182)

2. Prueba de Anticuerpos Fluorescentes. Es el método diagnóstico de elección para rabia por la rapidez y seguridad del mismo, ya que existe una correlación cercana al 100% entre esta prueba y el aislamiento viral en ratón lactante. Esta técnica está basada en el examen microscópico, con luz ultravioleta, de muestras de tejido nervioso sospechoso (preferentemente de hipocampo, médula y cerebelo) y glándula salival, puestas en contacto con suero antirrábico marcado con colorante fluorescente. La prueba de anticuerpos fluorescentes se ha utilizado también para diagnosticar la infección rábica en animales vivos mediante la demostración del antígeno viral en impresiones corneales o en secciones congeladas de biopsias cutáneas. Sin embargo, en estos casos, un resultado negativo no excluye totalmente la existencia de la enfermedad. (11,75,99,105,124,130,131,181,182)

3. Aislamiento del Virus. Para el aislamiento del virus rábico, se inoculan intracerebralmente ratones lactantes (de preferencia) o de 21 días de edad con una suspensión de tejido sospechoso (encéfalo y glándulas salivales). Esta prueba debe ser realizada siempre que algún ser humano haya sido expuesto a animales sospechosos de rabia. Los animales inoculados deberán ser observados durante 30 días aproximadamente. Aquellos animales que presenten signología nerviosa serán sacrificados para la determinación de antígeno rábico por las técnicas de anticuerpos fluorescentes o histopatología. (6, 75,105,124,130,131,181)

TRATAMIENTO.

No se recomienda una terapia de mantenimiento para perros rabiosos debido al peligro de salud pública que significa. (75)

PREVENCION.

Para la inmunización de la población canina contra esta enfermedad, el Comité de Expertos en Rabia de la Organización Mundial de la Salud recomienda que todos los perros deberán

recibir la primovacunación a la edad de 3-4 meses y una dosis de refuerzo anual mientras viva el animal. (36,130,131,164, 182)

Cuando sea necesario vacunar a cachorros de menos de 3 meses de edad se utilizará la vacuna inactivada. Estos animales se revacunarán tan pronto como sea posible una vez que hayan alcanzado la edad de tres meses. Por otro lado siempre se deberán de tomar en consideración las siguientes recomendaciones:

a) Administración de la vacuna. Se recomienda que la aplicación de todas las vacunas antirrábicas se realice por o bajo la supervisión de un Médico Veterinario. (35,131,164, 182).

b) Selección de la vacuna. El Comité recomienda utilizar vacunas que estimulen la producción de una inmunidad de tres años, por ser las que ofrecen un método más efectivo de control de la rabia. (35,71,131,182)

c) Vía de inoculación. Todas las vacunas antirrábicas deberán ser administradas intramuscularmente. (35,71,75, 131,152,163,182)

d) Areas de riesgo. La revacunación será realizada de acuerdo a la incidencia de rabia en la zona y el tipo de vacuna utilizada, la cual variará dependiendo el estado o país. (35,131,182)

CONTROL.

El procedimiento de lucha contra cualquier enfermedad, más efectivo en relación al costo y más lógico, será el que ataque al huésped reservorio. Sin embargo, la realidad indica que la prevención y control de la rabia canina urbana no residen en la búsqueda de nuevas estrategias o en el desarrollo de vacunas que confieran una inmunidad más prolongada, sino en la aplicación más apropiada de los recursos y tecnología disponibles. Así pues, se requiere una cooperación entre funcionarios oficiales locales de salud, veterinarios, las fuerzas del orden, los organismos de control animal, los medios

financieros y la consciente participación de la comunidad para llevar a cabo programas eficaces, entre cuyas características deben de figurar las siguientes:

- Elaboración de normas técnicas para el control de la rabia, con adopción obligatoria en todo el país. (Consultar la Norma Técnica número 29 para la prevención y control de la rabia en la atención primaria a la salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de Julio de 1986).

- Ampliación de la red de laboratorios para el diagnóstico de la enfermedad. Adiestramiento de personal capacitado y suministro permanente de antígenos específicos.

- Implantación de un esquema modelo para el tratamiento de personas con riesgo de contraer rabia.

- Financiamiento para la producción y para el control de vacunas para uso humano y animal.

- Suministro de vacunas y suero antirrábico a las secretarías de salud, según un cronograma de entregas elaborado en forma anual.

- Campañas para vacunación masiva de perros, a fin de interrumpir las epizootias urbanas. Se recomienda la vacunación en el plazo más breve posible de, por lo menos, el 80% de toda la población canina en la ciudad y zonas adyacentes. Una vez lograda la interrupción de la epizootia, se debe continuar con la vacunación de animales que no se inmunizaron con anterioridad, tanto de las generaciones más viejas como de las más recientes, o procedentes de otras zonas.

- Eliminación inmediata de cualquier perro, gato u otro animal de compañía mordido por un animal rabioso. Los que han sido mordidos por animales sospechosos o en situación desconocida se mantendrán durante 6 meses bajo vigilancia veterinaria. Si se trata de un animal vacunado se procederá a su revacunación y se restringirán sus movimientos (manteniéndolos siempre con una correa o confinados) durante un período mínimo de 90 días.

- Disminución de la población canina, ya que estudios de su dinámica indican que su renovación anual alcanza cerca del

20%, para reducir la población actual, sería necesario que la eliminación de perros se cumpliera en niveles no inferiores al 30%.

- Creación de un sistema de vigilancia epidemiológica de la enfermedad a través de una red de puestos de notificación que abarquen todo el país. Este sistema permitiría obtener información periódica sobre el tratamiento profiláctico humano, incidencia de rabia animal y profilaxis de la rabia canina.

- Campañas de educación en salud con respecto al problema de la rabia, que incluyeran los siguientes aspectos:

1) Información a la población sobre los riesgos a que se halla expuesta, donde se insistiera en que:

a) Las mordeduras de perros constituyen un grave peligro para la salud, tanto por el riesgo de rabia, como por heridas y secuelas. En California fue estimado el costo generado por un perro rabioso. El costo total fue de U.S. \$ 105,790 o sobre U.S. \$ 1,500 Dls. por persona tratada.

b) Las personas que se hallan expuestas a un mayor riesgo de sufrir mordeduras son los menores de 15 años en general, quienes transitan por las inmediaciones de casas donde se encuentran perros sueltos y quienes tienen perros en sus casas.

2) Señalar a la población las siguientes medidas para la prevención de las mordeduras de perro:

a) Cumplir con las ordenanzas municipales que establecen la obligatoriedad del confinamiento de estos animales en el domicilio de sus dueños, quienes sólo podrán sacarlos a la vía pública con cadena o correa adecuada y bozal, manteniéndolos siempre bajo estricta vigilancia.

b) Eliminar a los perros mordedores habituales.

c) Educar al niño sobre su comportamiento con los perros

y

d) Recomendar a las familias con niños menores de 10 años que en lo posible, no tengan perros. (51,75,130,131, 164,181,182)

2.2. PSEUDORRABIA.

La pseudorrabia, comezón loca, enfermedad de Aujeszky o parálisis bulbar infecciosa, es una enfermedad viral que afecta a la mayoría de los animales domésticos. En perros se caracteriza por producir prurito intenso, convulsiones y muerte en la mayoría de los casos. (12,77,169,177)

ETIOLOGIA.

El virus de la pseudorrabia (VPR) es un virus ADN envuelto que pertenece al grupo de los herpesvirus. Está antigénicamente relacionado con el virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina. Han sido identificados 9 diferentes antígenos virales. Las cepas difieren en su efecto citopatogénico (formación de sincitios) en cultivo celular y en su virulencia. El VPR puede causar una infección latente al incorporarse el ADN viral al genoma de las células del huésped. (6,77,124,169,177)

El virus es relativamente resistente a factores medioambientales y puede sobrevivir fuera del huésped por varios meses en condiciones climáticas favorables. Puede sobrevivir de 2 a 7 semanas en alimento infectado. Diez días a 37 °C. Cuarenta días a 25 °C y un pH óptimo de 7. Es inactivado por la desecación y por la exposición a la luz ultravioleta, así como por NaOH al 0.5%. (6,124,169)

EPIZOOTIOLOGIA.

Esta enfermedad se reporta en todas partes del mundo con excepción de Australia. Muchas especies de mamíferos son susceptibles a la infección con el VPR. Este es un problema predominante en cerdos pero los bovinos, perros y gatos son también afectados. La mayoría de los reportes concluye que no afecta a humanos. (77,78,80,169,177)

El principal reservorio del VPR es el cerdo. La infección es subclínica en estos animales debido a que están bien adaptados al virus. La enfermedad se disemina a través del

tráfico comercial de cerdos infectados o de productos de cerdos contaminados. La transmisión venérea se comprobó en jabalíes infectados, ya que estos pueden eliminar el VPR en el semen. La existencia de portadores sanos que pueden o no desarrollar anticuerpos séricos neutralizantes es un serio problema en la detección de la enfermedad. Los animales salvajes también actúan como reservorio del virus. Se ha reportado la infección en el zorro rojo, en el mapache y en las ratas. Sin embargo, se ha demostrado que estos animales no son vectores importantes en la propagación de la enfermedad en la naturaleza. Su papel está limitado a diseminaciones locales temporales dentro de áreas enzoóticas. La infección en perros y gatos solamente se presenta en áreas donde la enfermedad es enzoótica en cerdos. La presencia de signos típicos de pseudorrabia en perros puede ser el primer indicio de que la enfermedad es enzoótica en la población local de cerdos. Los perros son infectados al consumir carne cruda de cerdo contaminado y han desarrollado pseudorrabia después de ser mordidos por puercos infectados. La diseminación directa de perro a perro no se ha demostrado. (12,77,169,177)

PATOGENIA.

En perros y gatos la infección se presenta después de la ingestión del virus. El VPR entra a las terminaciones nerviosas del sitio de infección y viaja al cerebro de una manera retrógrada, vía el axoplasma de las fibras nerviosas. El período de incubación en el perro y el gato, independientemente del sitio de inoculación, es de 3 a 6 días. Estudios en gatos infectados oralmente demostraron que el VPR se replica en tonsilas y viaja desde la mucosa oral, vía ramas sensoriales del 9° y 10° par craneal, al núcleo, tracto solitario y área postrema en la médula oblonga. El 5° par craneal fue involucrado con menos frecuencia. Además del visible daño al tejido cerebral asociado con cambios inflamatorios, el virus puede causar alteraciones funcionales de las células nerviosas. (77,169)

SIGNOS CLINICOS.

La mayoría de los perros y gatos que se infectan desarrollan signos clínicos severos. El ataque de la enfermedad clínica es hiperagudo y con un curso total de no más de 48 horas. Con muy pocas excepciones, la pseudorrabia es fatal en perros. Los gatos son un poco más resistentes y se sabe que algunos se han recuperado de esta enfermedad. (6,77,78,169)

Los signos que se manifiestan son: cambios repentinos en el comportamiento, como inactividad, letargia, indiferencia, agresividad o intranquilidad; disnea; diarrea; vómito; temperatura corporal variable; prurito intenso, el cual siendo un signo característico, generalmente se presenta en la región de la cabeza y rara vez en otras áreas como el cuello y lomo. La hipersalivación es común. El animal se rasguña cara y orejas o restriega su cabeza contra el suelo o paredes. Alguna parte de la cabeza y del cuello empieza a inflamarse. La automutilación resulta en eritema, escorificación y ulceración de la piel y tejido basal. El prurito empieza a incrementarse y puede terminar en convulsión generalizada. (6,12,77,156, 169)

Existen varios casos atípicos de pseudorrabia en perros en los cuales el prurito no fue observado. (169,177)

El VPR no causa signos clínicos fuera del sistema nervioso. La mayoría de los signos neurológicos que son observados, se refieren a lesiones en el pedúnculo cerebral bajo y consisten en una o varias deficiencias en la función de los pares craneales. Estas deficiencias son por lo general unilaterales e incluyen anisocoria, midriasis, falta de reflejo pupilar, espasmos, parestis, parálisis de los músculos faciales (labios, párpados y orejas), dificultad para deglutir y cambios en el ladrido. Los signos neurológicos menos comunes incluyen: agresividad, hiperestesia y convulsiones generalizadas. En algunas ocasiones se presentan paresia y parálisis de los miembros inmediatamente antes de la muerte. En gatos estos signos pueden ser vistos en casos prolongados. (12,169)

LESIONES.

La necropsia no es útil para diagnosticar la pseudorrabia, pero lo que se puede detectar son las lesiones en la piel producidas por el prurito intenso. En algunos casos, debido a la pica, se encuentran cuerpos extraños, en otros, hay edema pulmonar y congestión. Asimismo, en algunos casos, se reporta miocarditis focal. (6,156,169,177)

Las lesiones en el SNC son casi exclusivamente localizadas en el pedúnculo cerebral y envuelve al núcleo de los nervios craneales. Esto puede ser unilateral y consiste en infiltración perivascular con células mononucleares y células de la microglia. Estas áreas de gliosis focal muestran degeneración (cariorrexis) en el centro y puede progresar a la formación de microabscesos. Varios cambios se presentan en las neuronas, como cromatolisis y desintegración del núcleo. Un hallazgo característico es la presencia de corpúsculos de inclusión virales eosinófilos tenues en el núcleo de astrocitos y neuronas. También pueden ser encontrados cambios inflamatorios en los nervios y ganglios asociados con el sitio de la entrada viral. (6,156,169,177)

La pseudorrabia, también causa lesiones en el miocardio debido a la ganglioneuritis en astrocitos, en los ganglios cardíacos y por afección en el endotelio. Estas lesiones resultan en arritmias y muerte súbita. (129,177)

DIAGNÓSTICO.

No se encuentran anomalías hematológicas o bioquímicas. (169)

Tradicionalmente el diagnóstico de pseudorrabia consistía en la inoculación cutánea de tejido infectado (generalmente cerebro) en un conejo. Al hacerse esto se observaba prurito y automutilación en el sitio de la inoculación después de un período de incubación de 5 a 6 días, seguidos por la rápida muerte del animal. El virus también puede ser propagado en el cerebro de ratones por inoculación intracraneal. Produce prurito en el sitio de la inoculación. Los métodos

diagnósticos actuales han hecho que la inoculación en animales sea obsoleta. (6,77,78,169,177)

La identificación del virus por inmunofluorescencia es posible en frotis o secciones congeladas de varios tejidos. Los tejidos del cerebro y de las tonsilas son los preferidos para estos estudios. (77,78,156,169,177)

El virus puede ser aislado en cultivo de tejidos a partir de pulmón, bazo y especialmente del cerebro y tonsilas de animales con pseudorrabia. Aunque varias líneas celulares han sido usadas, la mayoría de los laboratorios emplea células epiteliales de riñón de cerdo. El virus produce efecto citopático consistente en formación de sincitios en un lapso de 12 a 24 horas. El aislamiento del virus no siempre es fácil en perros. Los lavados faríngeos, raspados tonsilares y saliva son inapropiados para el aislamiento viral en perros. (77,78,169,177)

La neutralización viral, inmunodifusión y la prueba de ELISA son usados para detectar anticuerpos séricos contra el VPR en cerdos. Los estudios serológicos han sido valorados para determinar la incidencia y prevención de la enfermedad en la población de cerdos desde un punto de vista epizootológico. (169)

TRATAMIENTO.

El tratamiento de pseudorrabia es generalmente inútil debido a que la enfermedad es casi siempre fatal. La sedación y anestesia pueden disminuir o aliviar el prurito y las convulsiones, sin embargo, no pueden alterar el curso de la enfermedad. El tratamiento con suero hiperinmune no mejora la condición del perro. (77,78,169)

PREVENCIÓN Y CONTROL.

La prevención es la forma más importante de control de la pseudorrabia en perros y gatos. Debe ser evitado el contacto con cerdos y especialmente la alimentación con carne cruda de puerco en zonas endémicas. Es posible vacunar a las

mascotas contra pseudorrabia, aunque esto es indicado solamente en zonas endémicas donde se puede presentar la exposición con cerdos infectados. La infección natural con VPR no ha sido observada en perros y gatos vacunados. Estudios experimentales muestran que es difícil proteger a los perros con una vacuna inactivada. Las vacunas atenuadas contra el VPR pueden causar reacciones postvacunales que son tan fatales como la infección natural. (77,78,138,169)

Los reportes de infecciones humanas describen una enfermedad que va de leve a severa y que se manifiesta por prurito que dura unos cuantos días. (77,78)

2.3. CORIOMENINGITIS LINFOCITICA.

La coriomeningitis linfocítica (CML) es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de infiltración linfocítica del plexo coroideo y meninges. Afecta a perros de todas las edades. Los cachorros pueden mostrar fiebre ligera, pero la mayoría de los perros no muestran signos clínicos. (50)

ETIOLOGIA.

Es un virus ARN de la familia Arenoviridae, género Arenavirus. Está clasificado dentro de los virus de los roedores. Por centrifugación y ultrafiltración se estima que mide de 37 a 60 nm. El virus es inactivado en una hora a 56 °C. Es lábil a un pH por debajo de 7. Es sensible al éter y se puede inactivar en formalina al 0.05%, pero no en fenol al 0.5%. Puede crecer en la membrana corioalantoidea de huevos fértiles y en cultivo de tejidos. (50,66,80,124)

EPIZOOTIOLOGIA.

El virus de la CML está diseminado en todo el mundo. La infección natural se presenta en ratones, cobayos, monos, zorros, perros, ratas algodoneras, chinchillas y en humanos. Los conejos, caballos, ardillas y hamsters han sido infectados artificialmente. Los gatos, bovinos, cerdos y pollos aparentemente no son susceptibles. El ratón gris y el perro son considerados los reservorios más comunes de la infección para humanos. (50,80,124)

El virus aparentemente se transmite a través del tracto respiratorio o digestivo, conjuntiva y piel lastimada o intacta. La transmisión intrauterina del virus es común en ratones blancos, la transmisión venérea es posible en monos. También puede ser transmitido por insectos chupadores de sangre, artrópodos y por Trichinella spiralis en cobayos. La CML puede presentarse en forma conjunta con DC en perros y hurones. (50,80)

Las 3 formas de la enfermedad en humanos (enfermedad

parecida a influenza, meningitis y encefalitis) o como infección asintomática, fueron reportados en los 6 miembros de una familia y 2 de sus amigos, que había adquirido recientemente un hamster como mascota. El virus fue aislado del hamster y de 2 de las personas. El resto fueron serológicamente positivos. (80,94)

PATOGENIA Y SIGNOS CLINICOS.

El período de incubación en cachorros (8 a 12 semanas de edad) experimentalmente infectados es de aproximadamente 5 días. Una ligera elevación de la temperatura (sobre 40 °C) puede ser la única evidencia de la infección en cachorros. No todos los cachorros tienen incremento en la temperatura, pero cuando esto ocurre, la fiebre generalmente persiste entre 7 y 10 días. El virus está presente en todos los tejidos y fluidos de animales infectados y se puede encontrar en cachorros hasta después de 35 días. Los títulos de anticuerpos seguirán persistiendo por 3 años o más. (50)

LESIONES.

Pocas lesiones visibles están asociadas con CML. Las lesiones posibles incluyen exudación serosa de la pleura, cambios grasos en el hígado y agrandamiento del bazo. Microscópicamente hay una infiltración linfocítica de las meninges (especialmente en la aracnoides de la base del cerebro), del plexo coroideo y de los espacios perivascuales de los vasos subependimales. Puede ser encontrada infiltración linfocítica perivascular en otros órganos. Han sido encontrados corpúsculos de inclusión acidófilos en el núcleo de células adrenocorticales, especialmente cuando los anticuerpos se están desarrollando. (50)

DIAGNOSTICO.

Las pruebas serológicas son confiables. Los anticuerpos neutralizantes aparecen en 4 o 5 semanas. La identificación del virus puede ser hecha por pruebas de neutralización

seguidas del aislamiento a partir del animal infectado. (50)

TRATAMIENTO.

Puesto que la enfermedad es generalmente subclínica en el perro y cuando se presenta es autolimitada, el tratamiento rara vez es necesario. Una terapia de sostén está indicada para prevenir una posible infección bacteriana. (50)

PREVENCION.

No han sido reportados intentos para producir una vacuna para perros. Los cobayos pueden ser inmunizados con una vacuna producida por modificación del virus a través de pasajes intracerebrales en ratones. (50)

CONTROL.

La eliminación de ratones silvestres que habitan en criaderos de perros y casas puede disminuir el número de casos de contagio tanto en perros como en personas. (50)

CAPITULO III. OTRAS ENFERMEDADES VIRALES.

3.1. INFECCION POR REOVIRUS CANINO.

Este virus ha sido aislado de animales clínicamente sanos. Está clasificado dentro de los virus entéricos del perro, pero más bien presenta signos de infección respiratoria. (40,50,66,74,80,124)

ETIOLOGIA.

El reovirus es ARN y mide aproximadamente de 60 a 90 nm. de diámetro. Sobrevive temperaturas de 60 °C por 30 minutos. Es inactivado por formalina al 3% a 56 °C. El virus crece rápidamente en cultivo de tejidos, particularmente en células de riñón de primates subhumanos, perros, cerdos, bovinos y cobayos. Tres reovirus serológicamente diferentes pueden ser causantes de infección respiratoria en el perro. (50,66,158)

EPIZOOTIOLOGIA.

El reovirus ha sido aislado de personas, bovinos, ratones, primates no humanos y perros. Han sido observadas reacciones positivas de anticuerpos en conejos y gatos. El aislamiento del virus se ha realizado a partir de heces fecales, orina, exudado nasal y sangre de animales infectados. (50,80,158)

La frecuencia de la enfermedad es reducida, pero se encuentra diseminada por todo el mundo. (66,80)

PATOGENIA.

La ruta principal de infección es a través de aerosoles infectados. La transmisión se presenta indistintamente por contacto de personas con ganado. El ratón puede adquirir la infección de humanos o bovinos y puede servir como vector para otras personas y otros animales. El perro puede también servir como portador asintomático y diseminador del virus a personas, ya que lo elimina por un largo período de tiempo. (50,80)

SIGNOS CLINICOS.

El reovirus solamente causa infección subclínica en perros susceptibles, sin embargo excepcionalmente se pueden presentar infecciones con un grado bajo de fiebre, descarga nasal mucoide y tos. El virus es transmitido a niños y se manifiesta con signos de diarrea y coriza. (40,50,66,80,124, 158)

DIAGNOSTICO.

El título de anticuerpos, medido por pruebas de inhibición de la hemoaglutinación, empieza a incrementarse en el 7° día postinoculación en cachorros y el aislamiento del virus ha sido realizado desde el 6° hasta el 24avo. día. (40,50)

PREVENCION Y CONTROL.

Las vacunas comerciales contra el reovirus tipo III se consiguen solamente en Alemania. En México y Estados Unidos no se han desarrollado, debido a que no se han considerado necesarias. Los perros infectados deben ser aislados y se debe evitar el contacto con niños para prevenir la zoonosis. (40,50,158)

3.2. INFECCION POR CORONAVIRUS.

La infección por coronavirus o coronavirus canino (CVC) se reportó en marzo de 1978, en un brote de enteritis contagiosa, aunque la existencia del virus ya se conocía con anterioridad. Este virus se caracteriza por producir vómito y diarrea algunas veces hemorrágica que es en ocasiones fatal. (8,55,74,124,140,159)

Posteriormente se reportaron aislamientos de coronavirus en infecciones en pulmones e intestinos. (18)

ETIOLOGIA.

El CVC es un virus ARN, pleomórfico que mide entre 60 y 180 nm. de diámetro. En la superficie presenta proyecciones características, las cuales parecen formar una corona solar fuera de la partícula. Los peplómeros miden de 12 a 24 nm. El CVC es más sensible a las influencias físicas y químicas que el PVC y el rotavirus. (8,74,137)

El grupo del CVC incluye el virus de la gastroenteritis transmisible en cerdos (GET) y el de la peritonitis infecciosa felina (PIF). Serológicamente el CVC está más estrechamente relacionado con este último virus. (8,55,66,74,124,137,147)

EPIZOOTIOLOGIA.

En esta enfermedad las heces son la primera fuente de infección. El virus es lábil al calor, pero es relativamente resistente a la congelación y debido a esto causa epizootias durante el invierno. Como la mayoría de los coronavirus entéricos, el CVC es estable en ácidos y sobrevive el paso a través del estómago. El CVC es específico de especie y afecta solamente cánidos domésticos y salvajes, sin importar raza, edad y sexo, pero los cachorros son más susceptibles. Como regla, la enfermedad tiende a no ser fatal y está limitada en su diseminación. (7,8,53,55,74)

La forma más común de diseminación del CVC es a través

de la contaminación de fomites y del medio ambiente con materia fecal. Los perros eliminan el virus en las heces hasta por 2 semanas después de la infección. Las aglomeraciones y condiciones insalubres incrementan la incidencia de la infección. La microflora entérica como C1. perfringens, C. fetus y Salmonella pueden incrementar la severidad de la enfermedad clínica. (8,74)

El virus de GET se ha transmitido experimentalmente al perro y al gato. Los perros eliminan el virus por más de 2 semanas y los gatos por 3 días después de la infección. La corta duración de la eliminación en gatos puede reflejar el paso a través del intestino después de la administración del virus por vía oral. La enfermedad clínica no ha sido observada en perros infectados con el virus de GET, pero es importante en la transmisión y sostén de la infección en cerdos. (74,137)

PATOGENIA.

La infección en perros es altamente contagiosa y después de la exposición, el virus se disemina rápidamente a través del intestino delgado. El período de incubación es de 1 a 4 días. Dos días después de la exposición oral, el virus entra y coloniza el duodeno. La infección entonces avanza caudalmente a través del intestino delgado en los siguientes 2 días. A diferencia del PVC, el cual infecta las criptas, el CVC se localiza dentro de las células digestivas y absortivas. La viremia y la infección generalizada asociadas con el PVC no se han visto con el CVC. El CVC se disemina localmente a los ganglios linfáticos mesentéricos y ocasionalmente al hígado y al bazo. (7,8,74,106,140)

La replicación de CVC se realiza más efectivamente dentro de las vesículas citoplasmáticas que en la superficie de la célula y provoca una variedad de efectos citopáticos. La replicación viral causa muerte y descamación de las células del epitelio intestinal con disminución de las vellosidades intestinales. Las criptas que no son destruidas proliferan

como resultado de la disminución de las vellosidades. Las células descamadas contienen virus infeccioso y son una fuente de infección para los segmentos caudales del intestino. La pérdida de enzimas digestivas y la incapacidad absorptiva resulta en diarrea. La cicatrización intestinal empieza en el duodeno y se lleva a cabo en una semana. (74)

Hay varios factores que contribuyen a la mayor susceptibilidad de los cachorros a la diarrea por CVC. Los cachorros tienen la capacidad digestiva de absorber largas macromoléculas proteicas, lo cual aumenta la absorción del virus. La inmunidad en la mucosa juega un papel importante en la resistencia al CVC. Los animales adultos tienen mecanismos protectores inmunosecretorios más activos y por eso son más resistentes a la infección que los cachorros. La falta de inmunoprotección pasiva provocada por la ingestión de inadecuadas cantidades de calostro puede incrementar la susceptibilidad de los cachorros a la infección. Los perros infectados por vía oral con CVC desarrollan inmunidad a reinfecciones después de la recuperación. Sin embargo, la duración de la protección no ha sido establecida. (74)

SIGNOS CLINICOS.

Los signos de la infección por CVC pueden variar desde inaparentes hasta una rápida gastroenteritis fatal. Es imposible diferenciar con exactitud, con base en los signos clínicos, entre las varias causas de gastroenteritis. En comparación con la gastroenteritis por PVC, la infección por CVC se ha visto que es menos severa y más crónica e intermitente. La infección por CVC es altamente contagiosa y se puede diseminar rápidamente a través de la población canina. La anorexia y letargia son seguidos por vómito, el cual puede durar de 1 a 12 días. La diarrea empieza simultáneamente y puede variar en consistencia desde una masa espesa hasta líquida y va de color amarillo verdosa a anaranjada y es maloliente, con cantidades variables de moco. Algunas veces pequeñas cantidades de sangre son vistas en las heces. La fiebre,

leucopenia y heces sanguinolentas son raras. La recuperación se presenta entre 7 y 10 días, pero la diarrea puede persistir o ser intermitente por 3 o 4 semanas. Los cachorros pueden estar severamente deshidratados, aún con la terapia de fluidos. La muerte es más común en cachorros deshidratados. El stress y las enfermedades concurrentes también incrementan la severidad de los signos clínicos. (6,7,8,30,66,74,106,139,140,159)

LESIONES.

Las necropsias son infrecuentes debido a que la mortalidad es baja. En infección moderada, las asas intestinales están dilatadas y contienen líquido y materia fecal amarillo-verdosa. La mucosa intestinal puede estar hemorrágica o congestionada y los ganglios linfáticos mesentéricos agrandados y edematosos. (7,8,30,66,74,106,140)

Histológicamente los hallazgos son parecidos a la infección por PVC. En la infección por CVC es característico el acortamiento y fusión de las vellosidades intestinales, el alargamiento de las criptas, el incremento de células caliciformes y la división celular incrementada de la lámina propia. (7,8,30,74,140)

DIAGNOSTICO.

No hay cambios hematológicos o bioquímicos específicos. La leucopenia asociada con infección por CVC es rara comparada con la incidencia en PVC. (8,74)

La confirmación del diagnóstico no es necesaria para iniciar la terapia apropiada; sin embargo, se pueden llevar a cabo pruebas serológicas y el aislamiento del virus. Las reacciones serológicas cruzadas entre CVC, el virus de GET y el virus de PIF se pueden presentar, pero dependen de la prueba que sea usada. Los anticuerpos neutralizantes contra CVC son generalmente bajos debido a que no hay diseminación sistémica del virus. Para detectar pequeñas concentraciones de anticuerpos, es mejor llevar a cabo una prueba de seroneu-

tralización. (30,66,74,140,147)

El virus puede ser detectado a partir de tejido de intestino por microscopía electrónica y técnicas de inmunofluorescencia. Es más conveniente aislar el virus de heces e intestino. Rara vez se aísla de otros tejidos. La microscopía electrónica debe ser interpretada cuidadosamente ya que el CVC puede ser confundido con artefactos. Esto puede ser evitado por la adición de suero inmune anti CVC a las muestras fecales, el cual aglutina partículas virales. (7,55,63,74,140)

El CVC produce efectos citopáticos en varias líneas celulares primarias y secundarias, incluyendo: riñón, timo, sinovial y la línea celular A-72. El riñón felino y los fibroblastos de embrión son también susceptibles. Los cultivos celulares infectados desarrollan efectos citopáticos en 2 días. La línea celular A-72 desarrolla formación sincicial que puede ser específicamente neutralizada por antisuero contra el CVC. Las técnicas de anticuerpos fluorescentes pueden ser aplicadas a cultivo de tejidos infectados o tejidos para identificación específica viral. En la necropsia deben ser recolectados tejidos frescos debido a la rápida autólisis del tejido del intestino delgado. (8,19,55,74,106,140)

TRATAMIENTO.

Como resultado de diarrea por coronavirus hay pérdida de electrolitos, deshidratación, acidosis y shock; sin embargo, en la mayoría de los casos estos signos son moderados. El manejo de estos animales si están severamente deshidratados o con enfermedad sistémica, es similar al de la diarrea por PVC. Los antibióticos no están indicados ya que la enfermedad es moderada y no hay leucopenia o inmunosupresión. (30,55,74,140)

PREVENCION.

No hay vacunas disponibles que puedan prevenir completamente la infección por CVC. La gran cantidad de variantes

antigénicas del virus hace difícil o casi imposible la protección. La inoculación parenteral del virus no produce ninguna protección contra la infección intestinal oral. El virus de GET oral o parenteral y el virus de PIF oral no protegen al perro contra infecciones orales subsecuentes por CVC. (6,71,74,106,139,140,153)

CONTROL.

Se debe realizar un aislamiento estricto y una limpieza constante del lugar debido al gran número de partículas virales que elimina en las heces el perro infectado. Una vez que el virus se establece en un criadero, se disemina rápidamente entre los perros a menos que la materia fecal sea eliminada y se realice una desinfección apropiada. Esta desinfección debe ser con un blanqueador como el hipoclorito de sodio en una dilución de 1:30, con formalina al 1 o 10% o con compuestos cuaternarios de amonio. (74,106,140)

El CVC no produce problemas de salud pública ya que nunca han sido reportadas evidencias serológicas de la enfermedad en humanos. (18,74)

3.3. PAPILOMATOSIS ORAL CANINA.

La papilomatosis oral canina o papilomatosis viral canina, es una enfermedad infecciosa generalmente confinada a la mucosa oral y labios de cachorros, que se caracteriza por producir tumores benignos que pueden desaparecer espontáneamente. (26,48,124,126,134,178)

ETIOLOGIA.

La papilomatosis oral canina es causada por el papilomavirus S-1 (Sylvilagus), clasificado como papovavirus. Los papovavirus se dividen en 2 grupos: los poliomavirus y los papilomavirus. Los papilomavirus de humanos, bovinos y perros son antigénicamente distintos, pero comparten un pequeño grupo específico. El papilomavirus es ADN y mide 53 nm. de diámetro. (26,66,124,126,127)

EPIZOOTIOLOGIA.

La inoculación del virus de la papilomatosis oral canina (VPOC) en gatos, ratones, cobayos, conejos y monos ha fallado en producir papilomas. (26)

Además de afectar la mucosa oral, los papilomas involucran en ciertas ocasiones la córnea, conjuntiva y margen del párpado. Han sido identificadas partículas virales idénticas al VPOC en tumores oculares. El VPOC inoculado en la piel de la cara puede producir papilomas, pero intentos por producir un tumor en el abdomen o lomo han fallado. El cerebro, la vejiga, el estómago y el recto son también refractarios a la inoculación con VPOC y la inyección IV no produce crecimiento de papilomas. El virus asociado con papilomas cutáneos (no oral u ocular) es un papilomavirus diferente; sin embargo, las partículas virales encontradas en papilomas cutáneos naturales son morfológicamente indistinguibles del VPOC. (21,22,26)

Los papilomas cutáneos son comunes en los Greyhounds de Australia. (26,47)

PATOGENIA.

Bajo condiciones experimentales, el período de incubación es de 1 a 8 semanas, siendo más común entre la 4a y 8ava. semanas. El período de crecimiento desde el primer signo de tumor hasta el primer signo de regresión también duró de 4 a 8 semanas en 37 (65%) de 57 perros y de 9 a 21 semanas en 21 perros (21%). Los cachorros en este experimento fueron inmunes a la reinfección después de la regresión espontánea. Los tumores se desarrollaron más rápidamente en machos y en cachorros sanos que en cachorros mal alimentados o que presentaban alguna enfermedad. El período de incubación fue de 7 a 14 días más en estos últimos. (23,26,127)

Cuando el VPOC es inoculado en el párpado, aproximadamente el 50% de los perros desarrollan papilomas, lo cual indica la baja predilección del virus por ese sitio. El período de incubación de los papilomas en el párpado normalmente es de 6 a 9 semanas y puede durar más tiempo. En perros que desarrollan papilomas oculares, el período de incubación de papilomas orales concomitantes es más corto que en perros que no los desarrollan. El período de incubación de papilomas cutáneos en Greyhounds es de 4 a 7 semanas y la regresión se lleva a cabo en aproximadamente 59 días después de que el tumor apareció. (26,126)

Los mecanismos por los que sucede la regresión son desconocidos. Los anticuerpos neutralizantes han sido detectados después de 2 semanas postinoculación y son los responsables de prevenir la formación de papilomas en otros sitios. El suero de perros que tuvieron papilomas y se recuperaron espontáneamente no ayudó a la regresión de tumores cuando se inyectó en perros con crecimiento de papilomas. De hecho, el efecto producido fue un mayor desarrollo de los tumores y por el contrario el tiempo de regresión fue más largo que el normal. La aplicación de suero con anticuerpos puede mantener precipitada la formación de factores bloqueadores antígeno-anticuerpo que impidan la acción de linfocitos citotóxicos en las células blanco. La transferencia de linfocitos a partir

de ganglios linfáticos y de bazo de perros en los cuales los papilomas ya tuvieron regresión, a perros con papilomas recién formados, puede producir regresión acelerada en 2 de 11 perros. (26)

La cantidad de virus en el inóculo puede influir en el tiempo de regresión. La regresión tardía o demorada fue más común en perros a los que se les aplicó inóculo del virus diluido, que en los que el inóculo estaba más concentrado. Adicionalmente el inóculo más diluido favoreció el desarrollo de numerosos papilomas orales. La infección natural con VPOC que resulta en tumor se debe a la pequeña cantidad de virus que alcanza a las células susceptibles. La explicación de este efecto es desconocida, pero puede ser un ejemplo del fenómeno en que una baja concentración de antígeno no produce una adecuada respuesta celular inmunomediada. El desprendimiento de papilomas filiformes se presenta en un período de 7 días en la mayoría de los perros hasta que la regresión se inicia. La reabsorción de la base del tumor requiere de más días y hasta varias semanas. (26)

SIGNOS CLINICOS.

Los perros mayores de 1 año de edad rara vez presentan papilomas orales y son resistentes al VPOC. Los papilomas que afectan la córnea, conjuntiva o párpado se presentan en perros de 6 meses a 4 años de edad, y han sido reportados en perros hasta de 9 años. Los papilomas cutáneos se presentan en perros maduros o viejos y no regeneran espontáneamente. En los Greyhounds de Australia, los papilomas cutáneos involucran los miembros posteriores, tarso, carpo, áreas interdigitales, cojinete plantar y uñas, se presentan en forma individual en perros de 12 a 18 meses de edad. La regresión se presenta en aproximadamente 9 semanas. (26,47)

Los papilomas se encuentran en la mucosa oral, margen de los párpados, paladar duro y blando, lengua, faringe y epiglotis, pero no en encías, glotis y laringe. El sitio de mayor predilección del VPOC es la mucosa oral y en menor grado

las estructuras oculares y la piel alrededor de la nariz y boca. Rara vez interfiere con las vías respiratorias. (21, 22,26)

Los papilomas son inicialmente lisos, blancos y sobresalen de la mucosa, posteriormente se vuelven ásperos y asemejan una coliflor con proyecciones finas y blanquecinas. (26, 66)

Los dueños del perro se enteran de la enfermedad cuando observan las lesiones, la presencia de halitosis dada por el tumor necrotizante, hemorragias como resultado de trauma al tumor o renuencia del animal para comer. En ocasiones se observa una verruga en la mucosa oral. En la mayoría de los casos hay de 50 a 100 tumores y su número se incrementa entre las 4 y 6 semanas. La regresión empieza de 4 a 8 semanas después de que el tumor aparece, en numerosos casos este persiste de 6 a 24 meses y ocasionalmente por tiempo indefinido. En este caso los tumores son numerosos y grandes y se traumatizan cuando el perro come. Los perros que desarrollan estos tumores bajan de peso. Algunas de las lesiones que están afectadas con bacterias producen una descarga purulenta. En todos los casos, hay fuerte halitosis y descarga oral. (26, 48)

El papiloma ocular debe ser diferenciado de otros tumores, principalmente del carcinoma de células escamosas. Los papilomas oculares involucran solamente la conjuntiva, córnea o margen del párpado y pueden ser bilaterales. (21,26)

LESIONES.

El VPOC induce la proliferación de las células de la capa escamosa del epitelio que presentan formas mitóticas. Una capa del tejido conectivo se desarrolla y las células epiteliales más superficiales se cornifican. Los papilomas rara vez exceden de 1 cm. de diámetro. El virus es producido y eliminado desde la capa cornificada exterior del tumor y es transmitido por contacto. Los corpúsculos de inclusión intranucleares basófilos son encontrados en células gigantes de

lesiones viejas. (23,26,126)

El papiloma de células escamosas de la piel puede ser pedunculado o estar unido firmemente. El epitelio del tumor, el cual es contagioso para la epidermis normal, puede estar pigmentado. (26,126,127)

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico del VPOC es hecho con base al crecimiento con apariencia de tumor y relacionado con un animal joven. Perros que conviven en un mismo lugar pueden estar afectados. Los papilomas oculares deben ser histológicamente diagnosticados después de hacer una biopsia. Los papilomas cutáneos son distintos morfológicamente, pero el diagnóstico puede ser confirmado por el examen histológico. (26,48)

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN.

El tratamiento de la papilomatosis oral está confinado a los casos en los que hay complicaciones bacterianas secundarias. Cuando el número de masas es reducido, la excisión quirúrgica, la criocirugía o la electrocirugía se puede realizar con facilidad, cuando por el contrario, los papilomas son múltiples la remoción quirúrgica de todos ellos es impráctica. Si hay pocas lesiones, la terapia no es necesaria. La excisión quirúrgica o la criocirugía es efectiva para papilomas de la conjuntiva o párpados, pero esta última no debe ser usada para papilomas de la córnea. Se debe tener cuidado de no diseminar el virus a tejidos oculares adyacentes durante la cirugía, porque se pueden desarrollar más tumores después de la excisión quirúrgica. Con la criocirugía es menos riesgoso que haya diseminación del virus cuando el tumor es congelado sin trauma concomitante y sin contaminación. Los papilomas cutáneos no causan problemas, pero son removidos por razones estéticas. (26,48,65,95,133,134,178)

La remoción quirúrgica, compresión o congelamiento de 6 a 8 papilomas orales dará como resultado una rápida regresión del resto de los tumores, sin embargo, no hay estudios bien

documentados al respecto. (26,65)

La autovacuna a partir de macerado de verrugas ha sido recomendada para el tratamiento de la papilomatosis oral pero es discutible su efectividad debido a la regresión espontánea del tumor. En 5 casos consecutivos de papilomatosis oral en los que la enfermedad persistió de 5 a 10 meses sin regresión, la autovacuna fue inefectiva. Las fallas en la vacunación pueden reflejar deficiencias en la calidad de la vacuna o la interferencia de esta con la función inmune. (26,127)

La vacunación con macerado de papilomas puede controlar subsecuentes infecciones en animales afectados, pero se debe recordar que estas vacunas son específicas de especie. (26,66)

La quimioterapia sistémica tuvo éxito en 7 casos consecutivos de papilomatosis oral que persistieron de 6 a 24 meses. La regresión tumoral empezó 3 semanas después de la iniciación del tratamiento y finalizó en 3 o 4 semanas más. La vincristina IV (0.8 mg/m^2) fue inyectada en 3 de los perros una vez a la semana. La ciclofosfamida IV (300 mg/m^2) fue aplicada una vez a la semana en 2 de los perros. La ciclofosfamida oral (50 mg/m^2) fue administrada por 4 días consecutivos cada semana en 2 de los perros. La cuenta sanguínea completa fue evaluada cada semana para detectar leucopenia inducida por las drogas y no se observaron cambios. La quimioterapia no debe ser aplicada a perros para cría a menos que el propietario esté informado de los efectos adversos que estas drogas tienen en la eficiencia reproductiva. (26,113,133)

En resumen, los papilomas orales que están presentes menos de 4 semanas no deben ser tratados. En el caso de aquellos que tienen de 4 a 21 semanas, de 6 a 8 tumores pueden ser tratados quirúrgicamente. Para los que tienen más de 21 semanas, la quimioterapia sistémica está indicada. Esta terapia puede ser aplicada en cualquier tiempo, de preferencia en tumores de 8 semanas o más. La vincristina o la ciclofosfamida, administradas por períodos cortos (una vez a la semana por 6 u 8 semanas) no producen efectos serios. (26)

3.4. TUMOR DE MASTOCITOS.

Es una enfermedad aparentemente producida por un virus que se caracteriza por formar tumores dérmicos de origen mesenquimatoso principalmente en perros de edad avanzada. Dichos tumores consisten en la acumulación de células cebadas. (26,48,50,127,178)

ETIOLOGIA.

La evidencia de una etiología viral para el tumor de mastocitos es inconclusa. Se ha encontrado que después de pasajes en serie el agente persiste en bajas concentraciones o como un virus incompleto. (23,26,48,66,90,127)

No hay datos epizootiológicos que prueben la transmisión horizontal del tumor de mastocitos y han sido sugeridas otras etiologías. Las repetidas exposiciones cutáneas a un compuesto carcinogénico (metilcolantreno) se han asociado con tumor de mastocitos en ratones. Un proceso semejante puede explicar porqué algunos tumores de mastocitos originados en áreas de dermatitis crónica, progresan de hiperplasia a tumor. (26,90,126)

EPIZOOTIOLOGIA.

No hay pruebas que confirmen predilección de sexo del tumor de mastocitos, sin embargo, algunas razas son más propensas que otras. Los Boxer, Boston y Staffordshire Terrier, están predispuestos a desarrollar tumor de mastocitos, esto sugiere un factor hereditario, debido a que estas 3 razas comparten al Bull Dog como ancestro común. La transmisión vertical del cáncer es una posibilidad, pero la oncogénesis probablemente depende de un segundo o más factores, como pueden ser un virus o un agente carcinogénico. El tumor de mastocitos puede estar relacionado con una susceptibilidad

hereditaria o una inmunodeficiencia a la infección viral. (23,26,48,50,90,127,136,178)

El de mastocitos es el tumor de la piel más remitido para diagnóstico histológico y representa de un 10 a un 13% de todos los tumores caninos. De un 7 a un 21% de todos los tumores de piel caninos y arriba del 27% de todos los tumores de piel malignos. La prevalencia del tumor de mastocitos en perros se incrementa con la edad. (23,26,90,127,136)

La edad más propicia para desarrollar tumor de mastocitos temprano y tardío está entre 8.2 y 10.5 años respectivamente. (26,136,178)

PATOGENIA Y SIGNOS CLINICOS.

El tumor de mastocitos múltiple se presenta en 11% o más de los perros afectados. El tronco y las extremidades, particularmente los miembros posteriores, el perineo y los genitales externos, son los sitios más afectados. (26,48,50,127,178)

El tumor de mastocitos aparece bien circunscrito, los nódulos de piel están en un rango de 1 y rara vez tienen más de 10 cm. de diámetro. El tamaño del tumor, por sí mismo, no es indicativo del grado de malignidad. Los tumores, particularmente los localizados en la región inguinal, se observan edematosos o como elevaciones dérmicas eritematosas y subcutáneas, que pueden involucrar la musculatura superficial. El eritema y la ulceración pueden estar presentes en cualquier tumor de mastocitos, pero son encontrados más comúnmente en formas celulares no diferenciadas. El diámetro del tumor es siempre paralelo a la superficie de la piel. (23,26,48,90,126)

La ulceración gástrica y duodenal es una complicación común en el tumor de mastocitos en perros. La histamina liberada del tumor da como resultado un marcado incremento de las concentraciones de gastrina, causa producción de ácido por las células parietales e incrementa la motilidad gástrica, mientras que la heparina liberada del tumor bloquea este

efecto. En perros con gran número de tumores indiferenciados, hay una marcada histaminemia sin una concurrente heparinemia. (26,90,126)

El daño de la histamina al endotelio vascular de las arterias y vénulas causa el desencadenamiento de fibrinólisis. Produce también daño a la vasculatura de la submucosa gástrica por dilatación de pequeñas vénulas y capilares, por permeabilidad endotelial incrementada, por trombosis intravascular subsecuente y por necrosis isquémica. El daño vascular acompañado con producción incrementada de ácido e hipermotilidad, tiende a ser la causa de ulceración gastroduodenal asociada con el tumor de mastocitos. La ulceración gastroduodenal debe ser anticipada en perros con tumor de mastocitos, particularmente cuando hay un tumor grande o un tumor recurrente o metastásico. (26,90)

Se han encontrado frecuentemente hemorragias locales al tomar biopsias, aspiración con aguja fina, crioterapia, cirugía o manipulación excesiva del tumor. Este efecto no se correlaciona con el grado de diferenciación del tumor, pero se ha visto que es más frecuente en tumores de 3 a 10 cm. de diámetro. Puede ser que los tumores pequeños no liberen suficiente heparina que prolongue la coagulación o que altos niveles de heparina resulten, de alguna manera, en una inactivación compensatoria de esta. La rápida liberación de histamina que resulta de la destrucción de un tumor durante la cirugía o la quimioterapia, puede provocar un shock hipotensivo, sin embargo, esto no es común en perros y puede ser prevenido con la administración previa de antihistamínicos bloqueadores de los receptores H-1 y H-2 como la difenhidramina y la cimetidina respectivamente. (26,90)

Se ha detectado glomerulitis focal crónica en perros con tumor de mastocitos que no está asociada con cambios intersticiales o tubulares. (26,126)

LESIONES.

El tumor de mastocitos es fácilmente identificado por

aspiración y por frotis teñido con la tinción de Wright o Ziehl-Nielsen. No hay uniformidad en la apariencia histológica del tumor de mastocitos. Hottendorf y Nielsen han clasificado este tumor con base al grado de diferenciación. Sin embargo, es común que un tumor exhiba características de otro grado. (26,49,90,126,136,146)

Tumor Grado I: Anaplásico, indiferenciado. Alto grado de pleomorfismo celular; largo, vesicular, irregular, muestra núcleo con 1-3 nucléolos prominentes; gránulos citoplásmicos que parecen polvo, pocos largos o muchos finos, indica alta mitosis; tumor altamente celular, borde citoplásmico, células dispuestas en pliegos largos. (26,90,126,136)

Tumor Grado II: Intermedio, diferenciado. Similar al grado III en muchos aspectos; pleomorfismo celular común, con bordes citoplásmicos; largo, edentado, núcleo ligeramente vesicular; indica baja mitosis, células dispuestas en cordones entre fibras de colágena o en pliegos separados por colágena. (26,90,126,136)

Tumor Grado III: Maduro, bien diferenciado. Las células son redondas u ovoides, pequeño pleomorfismo con bordes citoplásmicos bien definidos; núcleos uniformemente esféricos; gran número de gránulos citoplásmicos; formas mitóticas raras; células separadas por espacios vacíos o acumulaciones grandes de colágena, o dispuestas en cordones o anidadas. (26,90,126,136)

Los eosinófilos son un componente característico del tumor de mastocitos, pero su número y distribución es variable dentro de un tumor. Algunas áreas están exentas de eosinófilos, mientras que otras están formadas casi exclusivamente por estos. No hay aparente correlación entre el número de eosinófilos y el grado histológico del tumor. (26,48,126)

La colágena puede estar tan extendida que el tumor puede ser descrito como colagenizado. El tumor maduro contiene más colágena que el tumor grado I. La frecuencia de degeneración colágena se relaciona con la falta de diferenciación del tumor y la alta concentración de eosinófilos. (26)

Ciertos cambios vasculares han sido observados en el tumor de mastocitos canino, específicamente la hialinización de la pared de los vasos y la degeneración fibrinoide de las pequeñas arteriolas. También han sido observados plasmocitosis difusa y glomerulitis focal crónica. (26)

La evolución clínica del tumor de mastocitos no está bien entendida, pero todos deben ser considerados potencialmente como malignos. Sin embargo, el tamaño del tumor primario no se correlaciona con metástasis. El porcentaje de crecimiento del tumor y el grado histológico se correlacionan directamente con metástasis. Algunas metástasis al bazo y al hígado se transmiten por células neoplásicas localizadas en los sinusoides subcapsulares y medulares del hígado y en la pulpa roja del bazo. Sin embargo, el modelo metastásico en tumores altamente anaplásicos puede sugerir un origen multicéntrico. Estas metástasis se observan en los folículos linfoides de la periferia, particularmente en el bazo. (26,48)

Aún cuando el tumor de mastocitos está entre los más comunes de la piel, no existe un entendimiento completo de su evolución clínica y pronóstico. La incidencia relativa de los tumores grado I, II y III está en el orden de 20 a 36%, 25 a 28% y 36 a 54% respectivamente. (26)

La recurrencia postquirúrgica es remota y es más probable que se presente con el tumor de grado I. El tiempo de recurrencia ha sido aproximadamente de 11 semanas después de la cirugía. El comportamiento de todos los tumores no puede ser pronosticado en base al grado histológico. Algunos tumores grado III pueden persistir, con pequeños cambios, por varios meses o años, o mantener el mismo tamaño indefinidamente, mientras que otros pueden entrar en una fase de rápido crecimiento y exhibir su curso maligno después de varios meses de pasividad. (26,48)

Los tumores del prepucio, escroto, región inguinal y extremidades son los que tienden más hacia la metástasis. (26, 48)

No es común detectar leucemia por mastocitosis (neopla-

sia de mastocitos en la sangre periférica y médula ósea). Cuando se presenta la enfermedad es generalmente diseminada (mastocitosis visceral). La incidencia es desconocida. La mayoría de los perros con tumor extracutáneo tienen o han tenido tumor cutáneo. (26,46,90,126)

DIAGNOSTICO.

Deben ser realizadas pruebas de laboratorio para establecer un pronóstico y la terapia. Estas pruebas incluyen una cuenta completa y frotis de sangre, perfil bioquímico, urianálisis, biopsia por aspiración con aguja fina de una o más lesiones sospechosas y biopsia de los ganglios linfáticos regionales. Ocasionalmente el tumor de mastocitos es detectado por biopsia de médula ósea. Están indicadas las radiografías abdominales y las pruebas de tiempo de coagulación. Las radiografías torácicas rara vez proporcionan información relacionada con el tumor de mastocitos ya que no es común la metástasis al pulmón. El mastocitoma pulmonar primario puede aparecer como una masa perihilar. (26,48,49,90,127)

La localización y extensión del tumor deben ser determinadas para establecer el estado clínico de la enfermedad. La metástasis abdominal es común en tumores poco diferenciados, que no son detectables por palpación o radiografía abdominal. En algunos pacientes se han encontrado tumores viscerales cuando se realiza una laparatomía exploratoria. (26)

Los antígenos específicos han sido encontrados a través de técnicas indirectas de anticuerpos fluorescentes.

Estado clínico del tumor de mastocitos:

Estado Clínico I. Un tumor confinado a la piel o subcutis. No hay evidencia histológica de extensión más allá del margen quirúrgico (no hay metástasis). Resulta negativo al frotis y a la biopsia de médula ósea. (26)

Estado clínico II. Un tumor confinado a la piel o subcutis. Hay evidencia histológica de extensión más allá del margen quirúrgico o metástasis a ganglios linfáticos regionales. (26)

Estado Clínico III Tumor dérmico múltiple, recurrente o cualquier tumor con resultado positivo de frotis y biopsia de médula ósea ($> 5\%$ mastocitos). (26)

Estado Clínico IV. Cualquier tumor con metástasis visceral (hígado, bazo, intestino, pulmón o ganglios linfáticos abdominales). (26)

TRATAMIENTO.

El tratamiento se hará con base al estado clínico, grado histológico y grado de crecimiento del tumor. Los perros con tumor en estado clínico I y grado histológico II o III deben ser tratados quirúrgicamente. Los perros con estado clínico II y grado II o III deben ser tratados con cirugía y para grado I o metástasis a ganglios linfáticos la cirugía con quimioterapia es indicada. Si en el examen histológico se encuentra que la resección primaria fue incompleta, se llevará a cabo una segunda resección tan pronto como sea posible o se tratará el sitio de la excisión con radiaciones. Los perros con estado clínico II deben recibir cirugía si los tumores son factibles de remover y/o quimioterapia si el tumor es grado I o si el resultado de una biopsia de médula ósea o frotis es positivo. En estado III, grado III con resultado negativo de frotis y de biopsia de médula ósea, los perros deben ser tratados con cirugía (asumiendo que los tumores múltiples son operables). Los pacientes con estado clínico IV (presumiblemente grado I o II) deben recibir quimioterapia. (26,90,134)

En resumen todos los perros con tumor de grado histológico I deben recibir quimioterapia. Todavía no se ha determinado si el tumor grado II debe ser tratado con quimioterapia. (26)

Siempre que se realice una excisión quirúrgica es importante incluir aproximadamente 3 cm. del margen de piel normal que ayude a que la incisión cicatrice completamente. Esto es posible en perros grandes, especialmente si el tumor está localizado en el tronco, miembros anteriores o cuello. Sin

embargo, si el tumor está en la cara o miembros posteriores, un margen quirúrgico amplio no siempre es posible. Generalmente las muestras de tejido para frotis deben ser tomadas del margen o de la parte profunda para confirmar la completa resección. Esto es importante cuando el tumor es de crecimiento rápido o de grado histológico I. (26,50,90,133,134)

La dificultad con el régimen terapéutico descrito para mastocitomas es que la quimioterapia ha sido relativamente inefectiva y muy impredecible. El tiempo de remisión ha sido generalmente menor de 20 semanas. (26,90,128,134)

El tratamiento con glucocorticoides se sabe que induce remisión parcial y ocasionalmente completa del tumor de mastocitos. Las ventajas de la terapia con glucocorticoides es relativamente segura, fácil de administrar y no costosa. La combinación de prednisona, vinblastina y ciclofosfamida tiene mayor eficacia que cuando se usa el glucocorticoide solo. Sin embargo, la mayoría de las respuestas son parciales y generalmente el tumor reincide cuando la terapia decrece o es suspendida. En muchos casos cuando el tumor regenera, su crecimiento es más rápido y adquiere un tamaño mayor que antes del tratamiento. La premedicación con bloqueadores antihistamínicos de los receptores H-1 es recomendada para los casos de estado clínico I y II. La terapia oral diaria con cimetidina (20 mg/kg) administrada 3 veces al día, reduce la ulceración gastrointestinal causada por la histamina. (26,48,50,90,127,128,178)

Numerosas drogas han sido usadas individualmente o en combinación, pero no hay estudios controlados. (26)

La criocirugía no debe ser usada para tumores pequeños, ya que la cirugía o cirugía con radiaciones es más efectiva. La criocirugía puede ser usada para tumores que no son totalmente reseccionados por su tamaño o localización. La administración previa de antihistamínicos (H-1 y H-2) es recomendable. (26,90,95,127,178)

La radioterapia puede ser usada rutinariamente después de la cirugía o cuando el examen de tejido revela excisión

inadecuada del tumor. La respuesta del tumor depende de la dosis. El ortovoltaje o la terapia con rayos de alta energía es aceptable, aunque algunos tumores son radiorresistentes. (4,24,26,57,90,133)

La fototerapia se ha usado recientemente para el tratamiento de tumores malignos en pequeñas especies. Consiste en usar una droga fotosensible y un fotosensibilizador que no produzca toxicidad sistémica. Ha dado buen resultado en tumor de mastocitos maligno. (167,168)

LITERATURA CITADA

1. Abelseth, M.K.: Rabies: immunization and public health aspects, Current veterinary therapy VII. Edited by: Kirk, R.W., 1261-1265, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
2. Afshar, A.: A review of non-bite transmission of rabies virus infection. Br. Vet. J., 135: 142-147 (1979).
3. Aguilar, R.,A.A.: Estudio bibliográfico sobre la enteritis viral canina producida por parvovirus. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, D.F., 1982.
4. Allan, G.S., Gillette, E.L.: Response of canine mast cell tumors to radiation. J. Natl. Cancer Inst., 63: 691-694 (1979).
5. Appel, M.J.G.: Canine distemper, Current veterinary therapy VI. Edited by: Kirk, R.W., 1308-1313, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
6. Appel, M.J.G. and Carmichael, L.E.: Systemic viral diseases, Canine medicine. Edited by: Catcott, E.J., 17-43, 4th Ed. American Veterinary Publications, Inc., California, 1979.
7. Appel, M.J.G., Cooper, B.J., Greisen, H. and Carmichael, L.E.: Status report: canine viral enteritis J. Am. Vet. Med. Assoc., 173: 1516-1518 (1978).
8. Appel, M.J.G., Cooper, B.J., Greisen, H., Scott, F. and Carmichael, L.E.: Canine viral enteritis. I. Status

report on corona-and parvo-like viral enteritides. Cornell Vet., 69: 123-133 (1979).

9. Appel, M.J.G., Scott, F.W. and Carmichael, L.E.: Isolation and immunization studies of a canine parvo-like virus from dogs with haemorrhagic enteritis. Vet. Rec., 105: 156-159 (1979).
10. Atwell, R.B. and Kelly, W.R.: Canine parvovirus: a cause of chronic myocardial fibrosis and adolescent congestive heart failure. J. Small Anim. Pract., 21: 609-620 (1980).
11. Baer, G.M.: Historia natural de la rabia. La Prensa Médica Mexicana, S.A., México, D.F., 1982.
12. Barker, J.: The nervous system, Canine medicine and therapeutics. Edited by: Chandler, E.A., Sutton, J.B. and Thompson, D.J., 109-137, 2nd Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984.
13. Bass, E.P., Gill, M.A. and Beckenhauer, W.H.: Evaluation of a canine adenovirus type 2 strain as a replacement for infectious canine hepatitis vaccine. J. Am. Vet. Med. Assoc., 177: 234-242 (1980).
14. Bastianello, S.S.: Canine parvovirus myocarditis: clinical signs and pathological lesions encountered in natural cases. J. S. Afr. Vet. Assoc., 52: 105-108 (1981).
15. Batalla, C.,D. y Noguez, C.,D.: Rabia. Departamento de Divulgación Técnica. Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias. México, (s/a).

16. Benjamin, M.M.: Outline of veterinary clinical pathology. 3th Ed. The Iowa State University Press, Ames, Iowa 1978.
17. Betts, A.O. and York, C.J.: Viral and rickettsial infections of animals. Academic Press, Inc., New York, 1967.
18. Binn, L.N., Alford, J.P., Marchwicki, R.H., Keefe, T.J., Beattie, R.J. and Wall, H.G.: Studies of respiratory disease in random-source laboratory dogs viral infections in unconditioned dogs. Lab. Anim. Sci., 29: 48-52 (1979).
19. Binn, L.N., Marchwicki, R.H. and Stephenson, E.H.: Establishment of a canine cell line: derivation, characterization and viral spectrum. Am. J. Vet. Res., 41: 855-860 (1980).
20. Black, J.: Serological comparison studies on currently licenced canine parvovirus vaccines. Canine Pract., 9: 23-30 (1982).
21. Bonney, C.H., Koch, S.A., Confer, A.W. and Dice, P.F.: A case report: a conjunctivocorneal papilloma with evidence of a viral etiology. J. Small Anim. Pract., 21: 183-188 (1980).
22. Bonney, C.H., Koch, S.A., Dice, P.F. and Confer, A.W.: Papillomatosis of conjunctiva and adnexa in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., 176: 48-51 (1980).
23. Bostock, D.E.: Neoplasia of the skin and mammary glands in dogs and cats, Current veterinary therapy VI. Edited by: Kirk, R.W., 493-505, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.

24. Brown, N.O.: Management of solid tumors, Current veterinary therapy VIII. Edited by: Kirk, R.W., 415-418, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
25. Burtonboy, G., Goignoul, F., Delferriere, N. and Pastoret, P.P.: Canine haemorrhagic enteritis: detection of viral particles by electron microscopy. Arch. Virol., 61: 1-11 (1979).
26. Calvert, C.A.: Canine viral and transmissible neoplasias, Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat. Edited by: Greene, C.E., 461-478, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
27. Capella, B.,A., del Muro, D.,R. y Tay, Z.,J.: Nociones elementales de virología médica. Fac. Méd. Universidad Nacional Autónoma de México, D.F. 1976.
28. Carmichael, L.E.: Canine herpesvirus infection in puppies, Current veterinary therapy VI. Edited by: Kirk, R.W., 1296-1297, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
29. Carmichael, L.E.: Canine adenovirus infection, Current veterinary therapy VI. Edited by: Kirk, R.W., 1303-1305, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
30. Carmichael, L.E. and Appel, M.J.G.: Canine viral enteritis, Current veterinary therapy VII. Edited by: Kirk, R. W., 1292-1295, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
31. Carmichael, L.E., Joubert, J.C. and Pollock, R.V.H.: Hemagglutination by canine parvovirus: serologic studies and diagnostic applications. Am. J. Vet. Res., 41: 784-791 (1980).

32. Carmichael, L.E., Joubert, J.C. and Pollock, R.V.H.: A modified live canine parvovirus strain with novel plaque characteristics. I. Viral attenuation and dog response. Cornell Vet., 71: 408-427 (1981).
33. Carpenter, J.L., Roberts, R.M., Harpster, N.K. and Norval, K.W.: Intestinal and cardiopulmonary forms of parvovirus infection in a litter of pups. J. Am. Vet. Med. Assoc., 176: 1269-1273 (1980).
34. Catcott, E.J. and Smithcors, J.F.: Progress in canine practice. American Veterinary Publications, Inc., California, 1967.
35. Centers for Disease Control. Compendium of animal rabies vaccines. M.M.W.R., 30: 161-164 (1981).
36. Centro de Investigación, Enseñanza y Extensión en Ganadería Tropical. Importancia de los centros antirrábicos como apoyo al programa de control de la rabia urbana. Curso de Actualización, Martínez de la Torre, Ver., S.S.A.- U.N.A.M.-O.P.S., México, (1985).
37. Cimprich, R.E., Robertson, J.L., Kutz, S.A., Struve, P.S., Detwiler, D.K. DeBaecke, P.J. and Streett, C.S.: Degenerative cardiomyopathy in experimental Beagles following parvovirus exposure. Toxicol. Pathol., 9: 19-21 (1981).
38. Coignoul, F. and Dewaele, A.: Canine haemorrhagic enteritis pathology of a syndrome. Ann. Med. Vet., 123: 47-54 (1979).
39. Cooper, B.J., Carmichael, L.E., Appel, M.J.G. and Greisen, H.: Canine viral enteritis. II. Morphologic lesions

- in naturally occurring parvovirus infection. Cornell Vet., 69: 134-144 (1979).
40. Cornwell, H.J.C.: Specific infections, Canine medicine and therapeutics. Edited by: Chandler, E.A., Sutton, J.B. and Tompson, D.J., 340-366, 2nd Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984.
 41. Correa, G., P.: La rabia, manifestaciones clínicas, transmisión, prevención y tratamiento, Ciencia veterinaria. Editado por: Moreno, Ch., R., Vol. III. 104-138, Dirección General de Publicaciones. Ciudad Universitaria. México 20, D.F. 1981.
 42. Cravero, G.L., Valenza, F., Beccaria, E. e Ferrai A.: Contributo allo studio della infezione erpetica nel cucciolo: indagini virologiche e reperti anatomico-istopatologici. Schweiz. Arch. Tierheilkd., 123: 363-372 (1981).
 43. Curtis, R. and Barnett, K.C.: The "blue eye" phenomenon. Vet. Rec., 112: 347-353 (1983).
 44. Chapek, M.L., McClaughry, L.E. and Wilkins, L.M.: Efficacy and safety of an inactivated feline parvovirus vaccine against canine parvovirus infection. Mod. Vet. Pract., 61: 261-263 (1980).
 45. Chapek, M.L., Srauss, A., Marshall, R.F. and McClaughry, L.E.: Duration of immunity in dogs inoculated with an inactivated feline parvovirus vaccine. Vet. Med. Small Anim. Clin., 76: 1319-1324 (1981).
 46. Davis, A.P., Hayden, D.W., Klausner, J.S. and Perman, V.: Noncutaneous systemic mastocytosis and mast cell

- Leukemia in a dog. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 17: 361-368 (1981).
47. Davis, P.E., Huxtable, C.R.R. and Sabcine, M.: Dermal papillomas in the racing greyhound. Aust. J. Dermatol., 17: 13-16 (1976).
 48. Doering, G.G. and Jensen, H.E.: Clinical dermatology of Small Animals. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1973.
 49. Duncan, J.R. and Prasse, K.W.: Cytology of canine cutaneous round cell tumors. Mast cell tumor, histiocytoma, lymphosarcoma and transmissible venereal tumor. Vet. Pathol., 16: 673-679 (1979).
 50. Ellett, E.W. and Hobson, H.P.: Other viral diseases, Canine medicine. Edited by: Catcott, E.J., 43-48, 4th Ed. American Veterinary Publications, Inc., California, 1979.
 51. Epidemiologic Notes and Reports. The cost of one rabid dog-California. M.M.W.R., 30: 527 (1981).
 52. Eugster, A.K.: Studies on canine parvovirus infections: development of an inactivated vaccine. Am. J. Vet. Res., 41: 2020-2024 (1980).
 53. Evermann, J.F., Foreyt, W., Maag-Miller, L., Leathers, C.W., Mckeirnan, A.J. and LeaMaster, B.: Acute haemorrhagic enteritis associated with canine coronavirus and parvovirus infections in a captive coyote population. J. Am. Vet. Med. Assoc., 177: 784-786 (1980).
 54. Farrow, B.R.H.: Canine distemper, Current veterinary

- therapy VII. Edited by: Kirk, R.W., 1284-1286, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
55. Farrow, B.R.H. and Love, D.N.: Bacterial, viral and other infectious problems, Textbook of veterinary internal medicine. Edited by: Ettinger, S.J., 269-286, 2nd Ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
56. Farrow, C.S.: Radiographic appearance of canine parvovirus enteritis. J. Am. Vet. Med. Assoc., 180: 43-47 (1982).
57. Feeney, D.A. and Johnston, G.R.: Radiation therapy applications and availability, Current veterinary therapy VIII. Edited by: Kirk, R.W., 428-434, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
58. Fekadu, M., Shaddock, J.H. and Baer, G.M.: Intermittent excretion of rabies in the saliva of a dog two and six months after it had recovered from experimental rabies. Am. J. Trop. Med. Hyg., 30: 1113-1115 (1981).
59. Fekadu, M., Shaddock, J.H. and Baer, G.M.: Excretion of rabies virus in the saliva of dogs. J. Infect. Dis., 145: 715-719 (1982).
60. Fekadu, M., Shaddock, J.H., Chandler, F.W. and Baer, G.M.: Rabies virus in the tonsils of a carrier dog. Arch. Virol., 78: 37-47 (1983).
61. Fenner, F.J. and White, D.O.: Medical virology. 2nd Ed. Academic Press, Inc., New York, 1976.
62. Fletcher, K.C., Eugster, A.K., Schmidt, R.E. and Hubbard, G.B.: Parvovirus infection in maned wolves.

- J. Am. Vet. Med. Assoc., 175: 897-900 (1979).
63. Flewett, T.H.: Electron microscopy in the diagnosis of infectious diarrhea. J. Am. Vet. Med. Assoc., 173: 538-543 (1978).
 64. Gagnon, A.N., Crowe, S.P., Allen, D.G. and Downey, R.S.: Myocarditis in puppies: clinical, pathological and virological findings. Can. Vet. J., 21: 195-196 (1980).
 65. Giannone, J.A.: Cryotherapy for oral lesions of dogs and cats. Mod. Vet. Pract., 65: 833-836 (1984).
 66. Gillespie, J.H. and Timoney, J.F.: Hagan and Bruner's infectious diseases of domestic animals. 7th Ed. Cornell University Press, London, 1981.
 67. Glickman, L.T. and Appel, M.J.G.: Parvovirus infection and distemper vaccination. J. Am. Vet. Med. Assoc., 178: 1029-1031 (1981).
 68. Glickman, L.T., Domanski, L.M., Patronek, G.J. and Visintainer, F.: Breed-related risk factors for canine parvovirus enteritis. J. Am. Vet. Med. Assoc., 187: 589-594 (1985).
 69. González, C. y Stephano, H.,A.: Estudio histopatológico del sistema nervioso central de caninos positivos a rabia. Vet. Méx., 15: 39-52 (1984).
 70. Gordon, J.C. and Rogers, W.A.: Field evaluation of a canine parvovirus vaccination program, using feline origin modified live virus vaccine. J. Am. Vet. Med. Assoc., 180: 1429-1431 (1982).

71. Greene, C.E.: Immunoprophylaxis and immunotherapy, Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat. Edited by: Greene, C.E., 321-355, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
72. Greene, C.E.: Canine distemper, Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat. Edited. by: Greene, C.E., 386-405, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
73. Greene, C.E.: Infectious canine hepatitis, Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat. Edited by: Greene, C.E., 406-418, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
74. Greene, C.E.: Canine viral enteritis, Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat. Edited by: Greene, C.E., 437-460, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
75. Greene, C.E., Hall, H.F., Dreesen, D.W. and Chandler, F.W.: Rabies, Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat. Edited by: Greene, C.E., 356-380, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
76. Greene, C.E. and Kakuk, T.J.: Canine herpesvirus infection, Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat. Edited by: Greene, C.E., 419-429, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
77. Gustafson, D.P.: Pseudorabies in dogs and cats, Current veterinary therapy VI. Edited by: Kirk, R.W., 1300-1302, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
78. Gustafson, D.P.: Pseudorabies in dogs and cats, Current

veterinary Therapy VII. Edited by: Kirk, R.W., 1296-1298, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.

79. Hamelin, C., Marsolaïs, G. and Assaf, R.: Interspecific differences between the DNA restriction profiles of canine adenoviruses. Experientia., 40: 482 (1984).
80. Hamilton, H.B. and Greene, C.E.: Zoonoses, Edited by: Greene, C.E., 874-896, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
81. Harcourt, R.A., Spurling, N.W. and Pick, C.R.: Parvovirus infection in a Beagle colony. J. Small Anim. Pract., 21: 293-302 (1980).
82. Hashimoto, A., Banba, H., Hirai, K. and Shimakura, S.: Studies on canine herpesvirus infection of puppies. I. Investigations of clinical pathology and further histopathological findings of naturally occurring cases. Res. Bull. Fac. Agric. Gifu Univ., 42: 177-187 (1979).
83. Hashimoto, A. and Hirai, K.: Pathological finding in a surviving pup transplacentally infected with canine herpesvirus. Res. Bull. Fac. Agric. Gifu Univ., 49: 391-399 (1984).
84. Hashimoto, A., Hirai, K., Okada, K. and Fujimoto, Y.: Pathology of the placenta and newborn pups with suspected intrauterine infection of canine herpesvirus. Am. J. Vet. Res., 40: 1236-1240 (1979).
85. Hashimoto, A., Hirai, K., Yamaguchi, T. and Fujimoto, Y.: Experimental transplacental infection of pregnant dogs with canine herpesvirus. Am. J. Vet. Res., 43: 844-850 (1982).

86. Hayes, M.A., Russell, R.G. and Babiuk, L.A.: Sudden death in young dogs with myocarditis caused by parvovirus. J. Am. Vet. Med. Assoc., 174: 1197-1203 (1979).
87. Helfer-Baker, C., Evermann, J.F., McKeirnan, A.J. and Morrison, W.B.: Serological studies on the incidence of canine enteritis viruses. Canine Pract., 7: 37-42 (1980).
88. Hernández, B., E.: Patogenia de la rabia, Ciencia veterinaria. Editado por: Moreno, Ch., R., Vol. II. 71-102, Dirección General de Publicaciones. Ciudad Universitaria. México 20, D.F. 1978.
89. Hernández, Z., G. e Iturbe, R., R.: Aislamiento de virus rábico a partir de glándula mamaria de ovinos infectados naturalmente. Vet. Méx., 15: 183-186 (1984).
90. Hess, P.W.: Canine mast cell tumors. Vet. Clin. North Am., 7: 133-143 (1977).
91. Higgins, R.J.: Studies on the pathogenesis of encephalomyelitis in gnotobiotic dogs induced by canine distemper virus. Diss. Abstr. Int., B., 41: 4029 (1981).
92. Higgins, R.J., Krakowka, S., Metzler, A.E. and Koestner, A. Canine distemper virus-associated cardiac necrosis in the dog. Vet. Pathol., 18: 472-486 (1981).
93. Higuera, B., F.: Aspectos generales de la rabia en México. Salud Públ. Méx., 16: 379-383 (1974)
94. Hirsh, M.S., Moellering, R.C., Pope, H.G. and Poskanzer, D.C.: Lymphocytic-choriomeningitis-virus infection

- traced to a pet hamster. New Engl. J. Med., 291: 610-612 (1974).
95. Hoffer, R.E.: Cryotherapy, Current veterinary therapy VII. Edited By: Kirk, R.W., 65-66, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
96. Holmes, D.N.: Pet-associated zoonoses, Current veterinary therapy VII. Edited by: Kirk, R.W., 1265-1268, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
97. Imagawa, D.T., Howard, E.B., Pelt, L.F. van, Ryan, C.P., Bui, H.D. and Shapshak, P.: Isolation of canine distemper virus from dogs with chronic neurological diseases. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 164: 355-362 (1980).
98. Ingh, T.S., Linde-Sipman, J.S. and Wester, P.W.: Parvovirus-like particles in myocarditis in pups. J. Small Anim. Pract., 21: 81-86 (1980).
99. Ito, F.H., Vasconcellos, S.A., Erbolato, E.B., Macruz, R. and Cortes, J. de A.: Rabies virus in different segments of brain and spinal cord of naturally and experimentally infected dogs. Int. J. Zoonoses., 12: 98-104 (1985).
100. Jacobs, R.M., Weiser, M.G., Hall, R.L. and Kowalski, J.J.: Clinicopathologic features of canine parvoviral enteritis. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 16: 809-814 (1980).
101. Jezyk, P.F. Haskins, M.E. and Jones, C.L.: Myocarditis of probable viral origin in pups of waning age. J. Am. Vet. Med. Assoc., 174: 1204-1207 (1979).

102. Johnson, B.J. and Castro, A.E.: Isolation of canine parvovirus from a dog brain with severe necrotizing vasculitis and encephalomalacia. J. Am. Vet. Med. Assoc., 184: 1398-1399 (1984).
103. Kahrs, R.F.: Viral diseases of cattle. The Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1981.
104. Kaplan, C.: Qué hay de cierto sobre la rabia. Editores Asociados Mexicanos, S.A., México, D.f., 1981.
105. Kaplan, M.M. y Koprowski, H.: La rabia, técnicas de laboratorio. 3a. Ed. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1976.
106. Keenan, K.P., Jervis, H.R., Marchwicki, R.H. and Binn, L.N.: Intestinal infection of neonatal dogs with canine coronavirus 1-71; studies by virologic, histologic, histochemical and immunofluorescent techniques. Am. J. Vet. Res., 37: 247-256 (1976).
107. Kelly, W.R. and Atwell, R.B.: Diffuse subacute myocarditis of possible viral etiology: a cause of sudden death in pups. Aust. Vet. J., 55: 36-37 (1979).
108. Krakowka, S., Olsen, R.G., Axthelm, M.K., Rice, J. and Winters, K.: Canine parvovirus infection potentiates canine distemper encephalitis attributable to modified live-virus vaccine. J. Am. Vet. Med. Assoc., 180: 137-139 (1982).
109. Kurtzke, J.F. and Priesters, W.A.: Dogs, distemper, and multiple sclerosis in the United States. Acta Neurol. Scand., 60: 312-319 (1979).

110. Lenghaus, C. and Studdert, M.J.: Generalized parvovirus disease in neonatal pups. J. Am. Vet. Med. Assoc., 181: 41-45 (1982).
111. Lynch, J.A.: Canine enteritis associated with a hemagglutinating virus. Can. Vet. J., 21: 28-29 (1980).
112. McCartney, L., McCandlish, I.A.P., Thompson, H. and Cornwell, H.J.C.: Canine parvovirus enteritis. I.: clinical, haematological and pathological features of experimental infection. Vet. Rec., 115: 201-210 (1984).
113. Madewell, B.R.: Adverse effects of chemotherapy, Current veterinary therapy VIII. Edited by: Kirk, R.W., 419-423, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
114. Mandell, G.L., Douglas, R.G. and Bennett, J.E.: Infectious diseases. John Wiley I Sons, New York, 1979.
115. Martin, C.L. and Kaswan, R.: Distemper-associated keratoconjunctivitis sicca. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 21: 355-359 (1985).
116. McCandlish, I.A.P., Thompson, H., Cornwell, H.J.C., Laird, H. and Wright, N.G.: Isolation of a parvovirus from dogs in Britain. Vet. Rec., 105: 167-168 (1979).
117. McCandlish, I.A.P., Thompson, H., Cornwell, H.J.C. and McCartney, L.: Canine parvovirus infection. Vet. Rec., 107: 204-205 (1980).
118. Merchant, I.A. and Packer, R.A.: Veterinary bacteriology and virology. 7th Ed. The Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1971.

119. Meunier, P.C.: The pathogenesis of canine parvovirus infection. Diss. Abstr. Int., B., 44: 1742 (1983).
120. Meunier, P.C., Cooper, B.J., Appel, M.J.G., Lanieu, M. E. and Slauson, D.O.: Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: sequential virus distribution and passive immunization studies. Vet. Pathol., 22: 617-624 (1985).
121. Meunier, P.C., Cooper, B.J., Appel, M.J.G. and Slauson, D.O.: Experimental viral myocarditis: parvoviral infection of neonatal pups. Vet. Pathol., 21: 509-515 (1984).
122. Meunier, P.C., Cooper, B.J., Appel, M.J.G. and Slauson, D.O.: Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: the importance of viremia. Vet. Pathol., 22: 60-71 (1985).
123. Mildbrand, M.M., Teramoto, Y.A., Collins, J.K., Mathys, A. and Winston, S.: Rapid detection of canine parvovirus in feces using monoclonal antibodies and enzyme-linked immunosorbent assay. Am. J. Vet. Res., 45: 2281-2284 (1984).
124. Mohanty, S.B. and Dutta, S.K.: Veterinary virology. Lea I Febiger, Philadelphia, 1981.
125. Moravillon, A.: Canine parvovirus: safety and efficacy of attenuated feline panleukopenia vaccine. Vet. Rec., 106: 512 (1980).
126. Moulton, J.E.: Tumors in domestic animals. 2nd Ed. University of California Press, Berkeley, 1978.
127. Muller, G.H. and Kirk, R.W.: Small animal dermatology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1969.

128. Norris, A.M. and Withrow, S.J.: A review of cancer chemotherapy for pet animals. Can. Vet. J., 25: 153-157 (1984).
129. Olson, G.R.: Studies on the pathogenesis of heart lesions in dogs infected with pseudorabies (Aujeszky's disease) virus. Diss. Abstr. Int., B., 46: 84 (1985).
130. Organización Mundial de la Salud. Comité de expertos de la OMS sobre rabia. Sexto Informe. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1973.
131. Organización Mundial de la Salud. Comité de expertos de la OMS sobre rabia. Séptimo Informe. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1984.
132. O'Sullivan, G., Durham, P.J.K., Smith, J.R. and Campbell, R.S.F.: Experimentally induced severe canine parvoviral enteritis. Aust. Vet. J., 61: 1-4 (1984).
133. Owen, L.N.: Neoplasms in older dogs with particular reference to management. I. Br. Vet. J., 140: 159-168 (1984).
134. Owen, L.N.: Neoplasms in older dogs with particular reference to management. II. Br. Vet. J., 140: 245-256 (1984).
135. Parker, A.J.: The many faces of canine distemper. Canine Pract., 5: 25-28 (1978).
136. Patnaik, A.K., Ehler, W.J. and MacEwen, E.G.: Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. Vet. Pathol., 21: 469-474 (1984).

137. Pensaert, M. and Callebaut, P.: The coronaviruses: clinical and structural aspects with some practical implications. Ann. Med. Vet., 122: 301-322 (1978).
138. Pensaert, M.B., Commeyne, S. and Andries, K.: Vaccination of dogs against pseudorabies (Aujeszky's disease), using an inactivated-virus vaccine. Am. J. Vet. Res., 41: 2016-2019 (1980).
139. Pollock, R.V.H.: Canine viral enteritis, Current veterinary therapy VIII. Edited by: Kirk, R.W., 1164-1168, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
140. Pollock, R.V.H. and Carmichael, L.E.: Canine viral enteritis. Recent developments. Mod. Vet. Pract., 60: 375-380 (1979).
141. Pollock, R.V.H. and Carmichael, L.E.: Dogs response to inactivated canine parvovirus and feline panleukopenia virus vaccines. Cornell Vet., 72: 16-35 (1982).
142. Pollock, R.V.H. and Carmichael, L.E.: Maternally derived immunity to canine parvovirus infection: transfer, decline and interference with vaccination. J. Am. Vet. Med. Assoc., 180: 37-42 (1982).
143. Potgieter, L.N.D., Jones, J.B., Patton, C.S. and Webb-Martin, T.A.: Experimental parvovirus infection in dogs Can. J. Comp. Med., 45: 212-216 (1981).
144. Povey, C.: Development of a vaccine incorporating killed virus of canine origin for the prevention of canine origin for the prevention of canine parvovirus infection. Can. Vet. J., 23: 15-21 (1982).

145. Radamass P., Jayakumar, R. and Khader, T.G.A.: Immunosuppression in distemper vaccinated dogs by canine parvovirus. Indian Vet. Med. J., 7: 129-131 (1983).
146. Rest, J.R. and Lee, R.L.: Staining of mast cell granules by the Ziehl-Neelsen method and differential diagnosis of malignant dermal tumours in the dog. Vet. Rec., 104: 79 (1979).
147. Reynolds, D.J., Garwes, D.J. and Lucey, S.: Differentiation of canine coronavirus and porcine transmissible gastroenteritis virus by neutralization with canine, Porcine and feline sera. Vet. Microbiol., 5: 283-290 (1980).
148. Robinson, W.F., Huxtable, C.R. and Pass, D.A.: Canine parvoviral myocarditis: a morphologic description of the natural disease. Vet. Pathol., 17: 282-293 (1980).
149. Robinson, W.F., Huxtable, C.R., Pass, D.A. and Howel, J. McC.: Clinical and electrocardiographic findings in suspected viral myocarditis of pups. Aust. Vet. J., 55: 351-355 (1979).
150. Robinson, W.F., Wilcox, G.E. and Flower, R.L.P.: Canine parvoviral disease: experimental reproduction of the enteric form with a parvovirus isolated from a case of myocarditis. Vet. Pathol., 17: 589-599 (1980).
151. Rottman, W.L., Britt, J.O. and Howard, E.B.: Parvovirus-distemper relationship. J. Am. Vet. Med. Assoc., 179: 319-319 (1981).
152. Schultz, R.D.: Theory and practice of immunization, Current veterinary therapy VII. Edited by: Kirk, R.W.,

1248-1251, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.

153. Schultz, R.D., Appel, M.J.G. and Carmichael, L.E. and Farrow, B.: Update on canine immunization, Current veterinary therapy VII. Edited by: Kirk, R.W., 1252-1255, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
154. Scott, F.W.: Infectious diseases, Current veterinary therapy VIII. Edited by: Kirk, R.W., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
155. Scott, F.W., Grant, W. and Bittle, J.: Current canine and feline immunization guidelines, Current veterinary therapy VIII. Edited by: Kirk, R.W., 1134-1142, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
156. Shell, L.G., Ely, R.W. and Crandell, R.A.: Pseudorabies in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc., 178: 1159-1161 (1981).
157. Shen, D.T., Gorham, J.R. and Pedersen, V.: Viruria in dog infected with canine distemper. Vet. Med. Small Anim. Clin., 76: 1175-1177 (1981).
158. Spaulding, G.L.: Canine respiratory disease complex, Current veterinary therapy VII. Edited by: Kirk, R.W., 1287-1291, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
159. Stephano, H.,A.: Epizootia de enteritis viral canina en México. Posible infección por parvovirus. Vet. Méx., 11: 141-148 (1980).
160. Stephano, H.,A. y Gómez, E.,S.: Enteritis hemorrágica en cachorros en México: observación de partículas

similares a parvovirus en raspado de mucosa intestinal. Vet. M \acute{e} x., 12: 103-104 (1981).

161. Summers, B.A. and Appel, M.J.G.: Syncytia formation: an aid in the diagnosis of canine distemper encephalomyelitis. J. Comp. Pathol., 95: 425-435 (1985).
162. Summers, B.A., Greisen, H.A. and Appel, M.J.G.: Canine distemper encephalomyelitis: variation with virus strain. J. Comp. Pathol., 94: 65-75 (1984).
163. Swango, L.J.: Canine immunization, Current veterinary therapy VIII. Edited by: Kirk, R.W., 1123-1127, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
164. Szyfres, L., Arrossi, J.C. y Marchevsky, N.: Rabia urbana: el problema de las lesiones por mordedura de perro. BoIn. Of. sanit. pan-am., 92: 310-327 (1982).
165. Téllez, G.,A.: Apuntes para la historia de la rabia en México. Vet. M \acute{e} x., 9: 37-46 (1978).
166. Teramoto, Y.A., Mildbrand, M.M., Carlson, J., Collins, J.K. and Winston, S.: Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, DNA hybridization, hemagglutination, and electron microscopy for detection of canine parvovirus infections. J. Clin. Microbiol., 20: 373-378 (1984).
167. Thoma, R.E.: Phototherapy, Current veterinary therapy / VIII. Edited by: Kirk, R.W., 438-441, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.
168. Thoma, R.E., Stein, R.M., Weishaupt, K.R. and Dougherty, T.J.: Phototherapy: a promising cancer therapy. Vet. Med. Small Anim. Clin., 78: 1693-1698 (1983).

169. Vandeveldt, M.: Pseudorabies, Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat. Edited by: Greene, C.E., 381-385, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
170. Vandevelde, M., Frankhauser, R., Kristensen, F. and Kristensen, B.: Immunoglobulins in demyelinating lesions in canine distemper encephalitis: an immunohistological study. Acta neuropathol., 54: 31-41 (1981).
171. Vandevelde, M. and Meier, C.: Multiple sclerosis and canine distemper encephalitis. An epidemiological approach. J. Neurol. Sci., 47: 255-260 (1980).
172. Vandevelde, M., Zurbriggen, A., Higgins, R.J. and Palmer, D.: Spread and distribution of viral antigen in nervous canine distemper. Acta Neuropathol., 67: 211-218 (1985).
173. Wallace, B.L. and McMillen, J.K.: An inactivated canine parvovirus vaccine: duration of immunity and effectiveness in presence of maternal antibody. Canine Pract., 12: 14-19 (1985).
174. Wallace, B.L., Salsbury, D.L. and McMillen, J.K.: An inactivated canine parvovirus vaccine: protection against virulent challenge. Vet. Med., 80: 41-48 (1985).
175. Weisbrode, S.E. and Krakowka, S.: Canine distemper virus associated hypocalcemia. Am. J. Vet. Res., 40: 147-149 (1979).
176. Whetstone, C.A.: The differentiation and characterization of canine adenoviruses 1 and 2 that are used for

- vaccine production in the United States. Diss. Abstr. Int., B., 44: 3679-3680 (1984).
177. Whitley, R.D. and Nelson, S.L.: Pseudorabies (Aujeszky's disease) in the canine: two atypical cases. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 16: 69-72 (1980).
178. Willemse, T.: Cryotherapy in small animal dermatology, Current veterinary therapy VII. Edited by: Kirk, R.W., 495-497, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
179. Winkler, W G.: Rabies, Current veterinary therapy VI. Edited by: Kirk, R.W., 1297-1299, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
180. Woods, C.B., Pollock, R.V.H. and Carmichael, L.E.: Canine parvoviral enteritis. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 16: 171-179 (1980).
181. World Health Organization. Report of consultation on rabies prevention and control. World Health Organization. Lyon, France, 1980.
182. World Health organization. Guidelines for dog rabies control. World Health organization. Geneva, 1984.
183. Zimmer, J.F.: Clinical management of acute gastroenteritis including virus-induced enteritis, Current veterinary therapy VIII. Edited by: Kirk, R.W., 1171-1177, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1983.