

18
28j.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**EVALUACION DE LA EFICACIA DE
DOSIS ELEVADAS DE RIBAVIRINA
PARA EL TRATAMIENTO DE LA
PARVOVIROSIS CANINA**

**Tesis presentada ante la División de
Estudios Profesionales de la Facultad
de Medicina Veterinaria y Zootecnia
de la**

**Universidad Nacional Autónoma de México
para la obtención del título de
Médico Veterinario y Zootecnista**

**por
Ana Cecilia Balboa Magaña**

**Asesores: Hector Sumano López.
Luis Manuel Bárcenas Resendiz.**

**México, 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.

CONTENIDO

| | PAGINA |
|--------------------------|--------|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCION | 2 |
| MATERIAL Y METODOS | 12 |
| RESULTADOS | 14 |
| DISCUSION | 15 |
| LITERATURA CITADA | 18 |
| CUADROS | 23 |

RESUMEN

BALBOA MAGAÑA ANA CECILIA.- Evaluación de la eficacia de dosis elevadas de ribavirina para el tratamiento de la parvovirus canina (bajo la dirección de Héctor Sumano López y Luis Manuel Bárcenas Resendiz).

Dado el amplio espectro viricida de la ribavirina y los alentadores resultados clínicos que ofrece en medicina humana, se le utilizó contra la diarrea parvoviral canina, adicionalmente a la terapéutica habitual. Para tal fin se utilizaron 40 cachorros de 2 a 8 meses de edad de diferentes razas, con signología de diarrea parvoviral, confirmada mediante hematología e inhibición de la hemaglutinación. El grupo "A" (20 perros) recibió, además de terapia fluido-electrolítica, antibióticos y antieméticos, 25 mg/kg de ribavirina; la primera dosis endovenosa y las demás intramusculares, aplicando las tres primeras cada 6 horas, las tres segundas cada 8 horas y dos últimas cada 12 horas. El grupo "B" (20 perros) recibió solamente el tratamiento ortodoxo. El porcentaje de animales curados en el grupo "A" fué de 85% y en el grupo "B" de 20%. Las diferencias tanto clínicas como estadísticas permiten sugerir que la ribavirina se utilice como primera elección en casos de parvovirus canina.

1. INTRODUCCION

Generalmente se acepta que no existe una terapéutica adecuada para tratar a una infección viral dada. Se acepta, de manera fatalista, que una vez desarrollada la infección no hay un agente farmacológico que pueda eliminarla o acortar su curso natural. Se ha utilizado la inmunización pasiva o activa, en forma tradicional, en el tratamiento o prevención de las enfermedades virales. Empero su mayor utilidad se limita a la profilaxis de las mismas.

Al principio de la década de los 50's, no se intentaba alterar el curso de las enfermedades virales en virtud del desconocimiento científico acerca de los diferentes pasos de la replicación viral. Se suponía que al ser el virus un parásito intracelular obligado, no había posibilidad de evitar la replicación del virus sin lesionar la célula.

A la fecha, existen muchos enfoques para atacar a los virus, como son los agentes productores de interferón, los inmunológicos y los químicos (43). De estos grupos, los más desarrollados son los inductores de interferón ya que la mayoría de los viricidas, inducen reacciones secundarias indeseables, como lo es el caso de la amantadina, que se ha

utilizado en el tratamiento de la influenza y que produce nefrotoxicidad, lesiones de la médula osea y el sistema nervioso central (22). La administración sistémica de la idoxiuridina produce estomatitis, leucopenia, trombocitopenia y es además hepatotóxica. También se han observado efectos colaterales severos con la viridavina y el aciclovir (43).

Recientemente, se ha introducido a los recursos terapéuticos del médico humano, un agente viricida cuyo nombre genérico es ribavirina (Virazide*). En humanos se administra a dosis de 10 mg/kg cada 24 horas en una sola inyección (13,22,48). Este compuesto es el resultado de una extensa investigación con diversos agentes quimioterapéuticos, entre los cuales fue seleccionado por su amplio espectro antiviral y su baja toxicidad. Inhibe una gran variedad de virus DNA como son las familias: Adenoviridae, Herpesviridae y Poxviridae y de virus RNA como son las familias: Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Togaviridae, Picornaviridae, Retroviridae y Coronaviridae. Farmacológicamente se le describe así:

1.1 RIBAVIRINA

La ribavirina es un antiviral de amplio espectro que ha mostrado tener actividad contra el Herpes Simple 1,

* Laboratorios Grossmán, S.A.

Herpes Simple 2, Citomegalovirus humano, Varicela Zoster, Herpes Zoster, Virus de la Influenza A y B (40), Virus de la Parotiditis Epidémica, Virus Sincicial Respiratorio (40) Virus productor del Sarampión o Morbillivirus, Virus del Newcastle y Virus de la Hepatitis A (29) así como actividad in vitro contra el Virus de la Leucemia de los linfocitos T (HTLV), agente etiológico del SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida) (30).

Es un nucleósido sintético designado químicamente como 1-B-D-triazol-1-3-carboxamida y cuya fórmula molecular es C₈ H₁₂ N₄ O₅. Es un compuesto cristalino, estable e incoloro que se disuelve fácilmente en etanol.

1.1.1 FARMACOCINETICA

ABSORCION.- En humanos se administra a dosis de 600, 1,200 ó 2,400 mg por vía oral o intravenosa. Aunque algunos autores afirman que se absorbe perfectamente por vía oral e intramuscular (1,20,22), se ha comprobado que la ribavirina no se absorbe por completo del tracto gastrointestinal (30).

DISTRIBUCION.- Se distribuye en músculo esquelético, glándulas suprarrenales, riñón y bazo (24). En menores cantidades en cerebro, intestino grueso, glándulas

salivales y estómago. La ribavirina se acumula en forma parcial en los glóbulos rojos y no tiene uniones a la proteína plasmática (30).

Sus niveles máximos en eritrocitos se alcanzan a los 4 días y declinan con una vida media de 2 horas en la primera administración y de 24 horas en la segunda. Se pueden detectar residuos hasta por 40 días (43).

ELIMINACION.- En humanos, ratas y mono rhesus, la vía renal es la responsable de un tercio de la eliminación de la droga (30). Otra porción se elimina por vía biliar y un 2% por vía pulmonar con la expiración (24).

1.1.2 MECANISMO DE ACCION

La estructura de la ribavirina es muy similar a la estructura encontrada en el nucleósido natural guanosina que es uno de los cuatro constructores básicos en la replicación del RNA. Este es esencial en la síntesis de las proteínas, como un mensajero del código genético de los virus DNA ó RNA.

La ribavirina penetra en el paquete de información del RNA mensajero viral, inhibe la guanil transferasa, bloqueando así la guanilación, lo que impide que el virus utilice esta información.

Este es el mecanismo por el cual la ribavirina altera la correcta traducción de la información del RNA hacia los ribosomas, de ésta manera el virus no puede reproducirse y la infección se detiene.

La ribavirina no se incorpora a los ácidos nucleicos ni inhibe la síntesis del DNA celular por lo que no afecta la célula huésped. Suprime la replicación viral, sin afectar el funcionamiento celular (40).

1.1.3 TOXICIDAD

En humanos, a dosis de 1,200 mg diarios por 14 días, la ribavirina carece de efectos colaterales. Cuando se administra a dosis superiores o por períodos prolongados, se presenta anemia normocítica reversible al suprimir el medicamento. Este fármaco es teratogénico pero no mutagénico (28).

1.2 PARVOVIRUS CANINO

DEFINICION.- La parvovirus canina es una enfermedad viral de los perros altamente contagiosa que se caracteriza por la presencia de diarrea hemorrágica severa y vómito.

Sus dos formas de presentación son la enteritis y la miocarditis asintomática.

1.2.1 **ETIOLOGIA.**- Esta enfermedad es producida por un virus DNA de la familia Parvoviridae, es autónomo, desnudo e icosaédrico. Es muy resistente al medio ambiente y a las medidas de desinfección comunes (1,3,4,9,12,17,21,23).

1.2.2 **EPIZOOTIOLOGIA**

A) **DISTRIBUCIÓN GEOGRAFICA.**- Mundial. Esta enfermedad se reconoció a partir de 1978 (37). Apareció de manera repentina y espontánea en distintos continentes al mismo tiempo. Se presentaron brotes simultáneos en los Estados Unidos, Canadá, Australia y en todo Europa Occidental (1,3,5,6,10,12,14,15,17,21,23,31,39,42,52). En México se reconoció a partir de 1980 (44,45).

B) **SUSCEPTIBILIDAD.**- La morbilidad y la mortalidad son muy elevadas en cachorros de 2 a 8 meses de edad (1,3,5,6,9,11,12,14,15,16,21,23,42,51). Los datos provenientes del Nationwide Veterinary Medicine Data Program mencionan una predilección de esta enfermedad por ciertas razas como son la Doberman Pinscher, la Rottweiler y la Springer Spaniel (18).

Algunos estudios muestran que la enfermedad ocurre con más frecuencia en machos que en hembras y la muerte

C) TRANSMISION.- se transmite por medio de materia fecal contaminada y por la exposición oral y objetos contaminados.

1.2.3 PATOGENIA

Después de la exposición oral, el virus se localiza y replica en los nodos linfáticos regionales de la faringe y en las tonsilas para de ahí pasar al torrente sanguíneo presentándose la fase de viremia. Invade el timo, el bazo, los nodos linfáticos, la médula ósea, los pulmones, el miocardio, y por último la porción distal del yeyuno e ileon en donde continúa replicándose (5,11,12,15,27,33,39,42,49). Se produce una diarrea hemorrágica severa (24) de olor fétido característico (15,24,28,34,43,44), acompañada de vómito (1,3,9,12,15,27,28,33,41), lo que produce una rápida deshidratación con una consecuente acidosis metabólica (24,35), hiperkalemia, hiponatremia e hipocloremia (20).

1.2.4 PATOLOGIA

La replicación del virus en la porción distal del yeyuno e ileon produce necrosis de las criptas del epitelio del intestino delgado con destrucción casi total de las vellosidades (3,5,12,15,28,33,39,51). También se ha

informado que la enfermedad se puede manifestar como una miocarditis asintomática (1,3,9,12,21,27,28,31,33,39,42), pero esta presentación solo se diagnostica a la necropsia, ya que los animales afectados de esta manera mueren de forma repentina sin la presencia previa de signos clínicos (1,3,5,15,16,27,31,33,39,41,42,52).

Hay necrosis linfoide y disminución de linfocitos a los 4 y 6 días después de la exposición (7). La necrosis epitelial en áreas asociadas a los nódulos linfáticos agregados de Peyer se manifiestan a los 6 a 9 días después de la exposición al virus (33).

1.2.5 DIAGNOSTICO

Se lleva a cabo por medio de los signos clínicos en la mayoría de los casos (34). La forma entérica se reconoce clínicamente con más frecuencia tanto por lo patente de los signos clínicos que ésta produce como por su porcentaje de aparición. La presentación en forma de miocarditis sólo se diagnostica a la necropsia. También se establece un diagnóstico preciso por medio de microscopía electrónica en heces (2,28), por concentración electrolítica en sangre (20) y por inhibición de la hemaglutinación (2,25,34).

El virus se puede aislar de los nódulos linfáticos

intestino delgado a los cuatro y cinco días después de la exposición (5). La excreción viral en heces comienza en la mayoría de los perros al cuarto día después de la exposición (5).

1.2.6 TRATAMIENTO

A la fecha la mayoría de los tratamientos que se detallan en la literatura consisten en la terapia de fluidos y electrolitos (20,24,25,26,28,34,35), antibióticos como profilácticos a infecciones secundarias (1,24,28,34,35), y en forma más reciente, una seroterapia con diversas modalidades (1,23,26,29,45,48), además de medidas colaterales como la aplicación de antieméticos, vitaminas, aminoácidos y reconstituyentes corporales (3,10,12,16,19,21,27,28,32,46).

El éxito con estos procedimientos es relativo y la implementación de los mismos requiere una inversión de recursos tal, que resulta impráctico para nuestro medio.

Así, en virtud de la ausencia de un tratamiento específico directo contra la parvovirus canina y dadas las acciones viricidas de la ribavirina, se consideró de utilidad evaluar el efecto de este fármaco en casos clínicos de campo; circunscribiendo este estudio casuístico a cachorros de 2 a 8 meses de edad, que es la etapa más vulnerable.

2. HIPOTESIS

La aplicación de ribavirina a dosis elevadas resulta por comparación al tratamiento habitual, más eficaz contra la diarrea parvoviral canina.

3. OBJETIVO

Comparar la eficacia terapéutica de dosis elevadas de ribavirina más la reposición fluido-electrolítica y la antibioticoterapia, con el tratamiento habitual de líquidos, electrolitos y antibióticos únicamente en el tratamiento de la diarrea parvoviral canina.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 40 perros de diferente, sexo, raza, y de entre 2 y 8 meses de edad, con diarrea parvoviral canina. Se les identificó por medio de un collar numerado y se les dividió en dos lotes de 20 perros cada uno.

Al grupo "A" se le administró ribavirina* de la siguiente manera:

1a. dosis: 25 mg/kg vía intravenosa.

2a. y 3a. dosis: 25 mg/kg vía intramuscular.

Estas 3 dosis con intervalo de 6 horas. Las dosificaciones 4 y 5 fueron con la misma cantidad de viricida y por la misma vía, pero con intervalos de 8 horas. En los casos que fué necesario, se aplicaron dosis adicionales (25 mg/kg) con intervalos de 12 horas. Además, se les aplicó el tratamiento detallado para el grupo "B".

El grupo "B" ó testigo recibió una terapia fluido electrolítica y una antibióticoterapia para evitar las infecciones secundarias, consistente en amoxicilina** a razón de 15 mg/kg vía I.M. cada 12 horas durante todo el tratamiento (5-6 días). La terapia fluido-electrolítica se llevó a cabo de acuerdo con lo descrito por Ocampo y Sumano (37), (véase cuadro 1).

* Virazide.- Laboratorios Grossman, S.A.

** Amoxil.- Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V.

Se aplicó clorhidrato de meclizina* como antiemético a los casos que lo requirieron.

Se llenaron hojas clínicas con los datos de todos los casos. A ambos grupos se les tomó una muestra de sangre, se hizo el conteo celular completo y se mandaron muestras de heces al Departamento de Virología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia para definir el diagnóstico mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación.

Es importante señalar que en este estudio sólo se agruparon y trataron casos de un máximo de 48 horas de haberse iniciado los signos clínicos, de acuerdo con lo recopilado en la anamnesis.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados de ambos grupos se compararon mediante la prueba de probabilidad exacta de Fisher.

Con los datos obtenidos en el laboratorio y con la signología, se realizaron cuadros comparativos entre ambos grupos con el fin de llevar a cabo un análisis comparativo entre dichos grupos.

* Bonadoxina.- Laboratorios Pfizer, S.A. de C.V.

RESULTADOS

Se llevaron a cabo 40 seguimientos de casos de diarrea parvoviral canina, comprobados por medio de pruebas de inhibición de la hemaglutinación en heces realizadas en el Departamento de Virología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

En el cuadro 2 se presenta el resumen de los datos anamnésticos de los pacientes de este estudio en donde se puede apreciar que la distribución de los cachorros en dos grupos, fué realizada al azar.

En el cuadro 3 se resumen las características clínicas de los 40 casos.

Se consideraron animales clínicamente fuera de peligro, a aquellos que ya no tenían diarrea ni vómito, se había restituido la hidratación, no se presentaba fiebre y la ingestión de alimento era normal. En el cuadro 4 se listan el número de animales muertos, en relación a los días transcurridos a partir de la observación de los primeros signos de diarrea parvoviral canina y se presentan los porcentajes de mortalidad, tanto en el grupo tratado con ribavirina (grupo "A"), en donde se aprecia que el porcentaje de mortalidad es mucho menor que en el grupo que sólo recibió el tratamiento ortodoxo (grupo "B").

DISCUSION

Uno de los aspectos más interesantes del presente radica en el hecho que de la aportación de los casos sólo la clínica veterinaria se lograron juntar 40 casos ados de diarrea parvoviral canina. Esto puede tomarse a muestra de la prevalencia de la enfermedad en el o Federal y en el país lo que permite especular que la rosis canina tiene caracter enzoótico y de iones, por lo menos, alarmantes. Esta especulación e con la opinión de otros autores quienes aseguran que vovirosis canina ha ido en aumento a pesar de la ción de programas de vacunación; esto puede acenturase grandes concentraciones urbanas.

Si se considera que en la literatura universal ectiva al inicio del conocimiento de esta enfermedad, enciona ningún tratamiento específico y que la forma emente más eficaz de resolver los casos de rosis canina es mediante la seroterapia en diversas ades, se puede pensar del uso de la ribavirina como ternativa viable y de fácil implementación en la veterinaria nacional. Si bien el costo del ento puede comparativamente considerarse elevado, la ón en la utilización de electrolitos y medicamentos de puede compensar dicho costo. Esto es especialmente

la parvovirus canina se han llegado a recomendar una lista interminable de fármacos entre los que cuentan los antieméticos, los protectores de mucosa, los coagulantes y los tranquilizantes entre otros.

Es interesante señalar que la dosis escogida de ribavirina fué únicamente el producto de la observación directa mediante ensayo y error* y que no representa una dosis derivada del conocimiento cinético de la ribavirina. Así pues, este ensayo permite el estudio de las características cinéticas de la ribavirina a las dosis indicadas (25 mg/kg), tanto para establecer datos como volumen de distribución, vida media y concentración inhibitoria en los diferentes tejidos, como para investigar los posibles efectos tóxicos de éste viricida en cachorros. Sin embargo dado el caracter de alta mortalidad de la parvovirus canina, la etapa a la que se llega con este ensayo es suficiente como para sugerir el uso de este agente como medicamento de primera elección en los casos clínicos de parvovirus canina.

Aunque de manera un tanto subjetiva, vale la pena destacar que el valor del tratamiento con ribavirina es mayor cuanto mas temprana sea la detección del problema y por lo tanto, el éxito logrado en este estudio casuístico puede atribuirse en buena medida a la elección de casos que no tuvieran mas de 48 horas de haberse iniciado los signos clínicos, pero también juegan un papel importante las

* MVZ Hector Sumano López y MVZ Luis Manuel Bárcenas Resendiz

variables de cada caso, como fueron el grado de deshidratación del paciente, la severidad del caso particular, su carga parasitaria y su historial de vacunaciones. A este último respecto, cabe señalar que se ha informado de una respuesta nula del aparato inmune a las vacunaciones y que por lo tanto los programas de inmunidad deberán basarse en títulos de anticuerpos, pero además añaden relevancia al uso de la ribavirina como agente altamente eficaz contra la parvovirus canina ya que para este tipo de pacientes que no responden a la vacunación, la quimioterapia antiviral es la única solución.

LITERATURA CITADA

- 1 Andersen, V.: Practical experience of prophylaxis and treatment of canine parvovirus enteritis. Prakt. Tier., 62: 1052-1058 (1981).
- 2 Andras, K. and Adorjan, B.: Postvaccinal antibody responses of dogs with maternal and active immunity against canine parvovirus. Magy. Allato., 41: 1075-1096 (1986). (abstract)
- 3 Appel, M., Meunier, P., Pollock, R., Greisen, H., Carmichael, L. and Glickman, L.: Canine viral enteritis. A report to practitioners. Canine Pract., 7: 22-36 (1980).
- 4 Aubert, A., Lepont, C. and Vukasin, A.: In vivo kinetics of monoclonal antibody to canine parvovirus. Rec. Med. Vet., 161: 127-131 (1985).
- 5 Brunner, C.J. and Swango, L.J.: Canine parvovirus infection. Comp. Cont. Educ. Pract. Vet., 7: 979-988 (1988).
- 6 Campagnucci, M., Tempesta, M. and Marsilio, F.: Gamma-globulin prophylaxis in canine parvovirus infection. Obiettivi et Documenti Veterinari., 8: 35-39 (1987).
- 7 Carman, P.S. and Povey, R.C.: Pathogenesis of canine parvovirus type 2 in dogs hematology, serology and virus recovery. Res. Vet. Sci., 38: 134-140 (1985).
- 8 Chang, K.L.: The therapeutic effect of domon-L produced from achromobacter stenophalis in domestic animals. Canine Pract., 12: 37-42 (1985).
- 9 Cooper, J.I. and Mac. Callum, F.O.: Viruses and the environment. 1st. ed. Chapman and Hall, London, 1984.
- 10 Daerr, H.C.: Immunological prevention and therapy of canine parvovirus infection. Blue Book Vet. Prof., 31: 14-22 (1982).
- 11 Ejima, H., Aimi, K., Tagawa, M., Nakanishi, A., Ikemoto, S. and Kurokawa, K.: Leukocyte transfusion to puppies with canine parvovirus infection. Nippon Vet. Zoot. Col., 32: 103-107 (1983).
- 12 Everman, J.F., Stann, S., Digiaco, R.F., Bergstrom, P.K. and Mc. Keirnan, A.J.: Epizootiologic and diagnostic features of canine diarrheal in high and low risk dog populations. Vet. Med. State Univ. Col., Pullman, Wa., 1983.

- 13 Fernandez, Z.H. and Diaz, R.P.: Clinical experiences using the antiviral ribavirin in Mexico. Ann. N.Y. Acad. Sci., 7: 244-248 (1977).
- 14 Fernández, A., Méndez, A., Poveda, J.B., Mozos, E., Bernabé, A. y Rodríguez, M.: Aportación a la miocarditis por parvovirus canino. Med. Vet., 3: 169-170, 172-176 (1986).
- 15 Fluckiger, M.: Parvovirus enteritis in dogs. An analysis of 50 cases. Schw. A. Tier., 122: 573-584 (1980).
- 16 Garm, O.: Treatment of parvovirus infection in the dog in an ambulatory practice. Norsk Vet., 92: 387-389 (1980).
- 17 Giaccone, A.P. y Salgado, G.T.: Tratamiento de la forma gastroentérica de la parvovirus canina. Rev. Vet. Uruguay, 19: 10-12 (1983).
- 18 Glickman, J.T., Domaski, J. M., Patronek, G.J. and Visitainer F.: Breed related risk factors for canine parvovirus enteritis. J. am. vet. med. Ass., 187: 584-594 (1985).
- 19 Gratz, H.: Acute gastroenteritis id dogs due to parvovirus infection. Treatment of 20 cases. Biol. Tier., 391: 34-37 (1984).
- 20 Heald, R.D., Jones, B.D. and Schmidt, D.A.: Blood gas and electrolyte concentrations in canine parvoviral enteritis. J. Am. Anim. Hosp. Ass., 22: 745-748 (1986).
- 21 Hart, I.: Canine parvovirus treatment. Aust. Vet. Pract., 13: 35 (1983). (abstract)
- 22 Hernández, M.J. and Arroyo, C.A.: Ribavirin en sarampion. resultados clínicos con un nuevo agente antiviral. Semana Medica de México, 92: 171-176 (1977).
- 23 Ishibashi, K., Maede, Y., Ohsugi, T and Onuma, M.: Sero therapy for dogs infected with canine parvovirus. JPN. J. Vet. Sci., 45: 59-66 (1983).
- 24 Jedliczka, S.: Parvovirus infection of dogs in Vienna. Symptoms and treatment. Wien. Tier. M., 67 (8/9): 231-236 (1980).
- 25 Kamalu, B.P.: Canine parvovirus infection in Nigeria. J. Small Anim. Pract., 26: 663-668 (1985).
- 26 Karsai, F.: Clinical and pathophysiological obsevation on parvovirus enteritis of dogs. Monats. Vet., 41: 664-667 (1986).

- 27 Kirk, R.W.: Terapéutica Veterinaria. Merck and Co. Rahway, New Jersey, 1979.
- 28 Kraft, W., Graf, R., Schwarz, H., Garib, T. and Benary, F.: Parvovirus enteritis in the dogs. Clinical symptoms, diagnosis, differential diagnosis, therapy. Kleintier. P., 25: 81-90 (1980).
- 29 Lagrota, M.H., Ciribelli-Guimaraes, J., Pereira, N.A. and Wigg, M.D.: Antiviral chemotherapy: in vitro activity of ribavirin on DNA and RNA viruses. Rev. Lat-amer. Microbiol., 24: 121-124 (1982).
- 30 Laskin, O.L., Longstreth, J.A., Hart, C.C. and Scavuzzo, D.: Ribavirin disposition in high-risk patients for acquired immunodeficiency syndrome. Clin. Pharmacol. Ther. (United States), 41: 546-555 (1987/May).
- 31 Lenghaus, C. and Studdert, M.J.: Acute and chronic viral myocarditis, acute diffuse non suppurative myocardial scarring following infection with parvovirus. Am. J. Pathol., 115: 316-319 (1984).
- 32 Malik, R.: Fluid therapy in the management of parvo enteritis. Postgrad. Comte. Vet. SC., 64: 383-388 (1983).
- 33 Meunier, P.C., Cooper, B.J., Appel, M.J.G. and Janieu, M.E.: Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: sequential virus distribution and passive immunization studies. Vet. Path., 22: 617-624 (1985).
- 34 Meyer-Engelke, T.: Parvovirus infection in dogs. Kleintier. P., 26: 227-232, 234 (1981).
- 35 Nev, H. and Wachhaus, A.: Clinical laboratory diagnosis and treatment of parvovirus infection in the dog. Prakt. Tier., 62: 28-35 (1981).
- 36 O'Brien, S.E., Roth, J.A. and Hill, B. L.: Response of pups to modified-live canine parvovirus component in a combination vaccine. J. am. vet. med. Ass., 188: 699-701 (1986).
- 37 Ocampo Camberos, L. y Sumano López, H.: Anestesia Veterinaria en Pequeñas Especies. Mc. Graw-Hill. México, D.F., 1986.
- 38 Parrish, C.R., O'Connell, P.H., Evermann, J.F. and Carmichael, L.E.: Natural variation of canine parvovirus. Science (Wash, D.C.), 230 (4729): 1046-1048 (1985).

- 39 Pollock, R.V.H. and Carmichael, L.E.: Canine parvovirus. Comparative pathobiology of viral diseases, Vol. 1., CRS Press, Boca Raton, USA., 1985.
- 40 Pravdina, N.F., Kraevskii, A.A., Skaptsova, N.V. and Florent V.L.: Inhibition of influenza virus A RNA polymerase activity by various 3-deoxy-and-3-azido-3-desoxiribonucleoside-5-triphosphates. Mol. Gen. Mikrobiol. Virusol (USSR), 2: 39-42 (1987). (abstract)
- 41 Pollock, R.V.H. and Carmichael, L.E.: Canine viral enteritis. Recent developments. Mod. Vet. Pract., 60: 375-380 (1979).
- 42 Rosenbur, I.B.J. van and Meintjes, R.: Bacterial myocarditis secondary to parvovirus enteritis in a puppy. J. South Afr. Vet. Assoc., 57: 115-116 (1986).
- 43 Sánchez Lozano, G.: Evaluación del efecto de la ribavirina en el tratamiento del Distemper Canino. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1987.
- 44 Stephano-Hornedo, A.: Epizootia de enteritis viral canina en México. Posible infección por parvovirus. Vet. Méx., 11: 141-148 (1980).
- 45 Stephano-Hornedo, A., Gómez-Estrella, S.: Enteritis hemorrágica en cachorros en México. Observaciones de partículas similares a parvovirus en raspado de mucosa intestinal. Vet. Méx., 12: 103-104 (1980).
- 46 Stockman, V.: Parvovirus infection treatment. Vet. Rec., 105: 581-582 (1979).
- 47 Sumano, L.H., Ocampo, C.L. and Barcenas, L. M.: Effects of Ribavirine on the treatment of canine viral enteritis. Vet. Rec. (en prensa), (1987).
- 48 Thomson, M.T.: An effective parvovirus treatment program. Norden News, 58: 31-32 (1983).
- 49 Unsuren, H., Emre, Z. and Kurtdele, A.: Treatment and haematological values in canine parvoviral enteritis. Vet. Fac. Der. Ankara, 30: 328-336 (1983).
- 50 Velázquez, J.B.: Results obtained in the treatment of 95 children with several infections of viral ethiology using a new antiviral drug. Mex. Periodical, 2: 90-95 (1975).

- 51 Warzkiewics, J., Domanski, G. and Michalski, J.: Treatment of infectious gastroenteritis in dogs caused by parvovirus. Med. Vet., 41: 474-477 (1985).
- 52 Wessels, B.C. and Gaffin, S.L.: Antiendotoxin immunotherapy for canine parvovirus endotoxaemia. J. Small Anim. Pract., 27: 609-615 (1986).

CAUSAS

FLUIDO REQUERIDO (litros).

Diarrea leve

0.4-0.6 Hartmann; Ringer-Lactato
c/3g de KCL vía I.V.

Diarrea severa

0.8-1.0 Hartmann y Normosol R, +
0.2 sol. salina fisiológica +
3 g KCL + 0.2 plasma ó
expansores plasmáticos + 0.10 de
NaHCO₃ al 15% vía I.V.

Falta de agua por 1 día

0.1-0.3 agua per-os con 0.5 g de
NaCl y 0.7 g de KCl.

GRUPO A

| NUMERO DE PERRO | EDAD (SEMANAS) | NUMERO DE VACUNADOS CONTRA PARVOVIRUS | DESPARASITADOS |
|-----------------|----------------|---------------------------------------|----------------|
| 1 | 36 | 3 | NO |
| 2 | 16 | 2 | SI |
| 3 | 14 | 2 | SI |
| 4 | 17 | 2 | SI |
| 5 | 25 | 0 | NO |
| 6 | 9 | 1 | SI |
| 7 | 10 | 1 | SI |
| 8 | 18 | 2 | NO |
| 9 | 12 | 1 | SI |
| 10 | 22 | 0 | NO |
| 11 | 11 | 1 | NO |
| 12 | 10 | 1 | SI |
| 13 | 8 | 0 | SI |
| 14 | 13 | 2 | NO |
| 15 | 8 | 0 | SI |
| 16 | 13 | 2 | NO |
| 17 | 9 | 1 | SI |
| 18 | 19 | 0 | SI |
| 19 | 15 | 2 | NO |
| 20 | 8 | 0 | SI |
| \bar{X} | 14.6 | 1 vac. 30% | SI 60% |
| D.E. | 6.9 | 2 vac. 35% | NO 40% |
| | | 3 vac. 5% | |
| | | 0 vac. 30% | |

CUADRO 2. Datos anamnésicos de los animales en estudio.

GRUPO B

| NUMERO DE PERRO | EDAD (SEMANAS) | NUMERO DE VACUNADOS CONTRA PARVOVIRUS | DESPARASITADOS |
|-----------------|----------------|---------------------------------------|----------------|
| 1 | 14 | 2 | SI |
| 2 | 18 | 3 | SI |
| 3 | 11 | 1 | NO |
| 4 | 36 | 0 | NO |
| 5 | 13 | 2 | NO |
| 6 | 9 | 1 | SI |
| 7 | 16 | 2 | SI |
| 8 | 12 | 1 | SI |
| 9 | 17 | 2 | SI |
| 10 | 10 | 1 | SI |
| 11 | 19 | 0 | SI |
| 12 | 18 | 3 | NO |
| 13 | 22 | 0 | SI |
| 14 | 11 | 1 | NO |
| 15 | 8 | 0 | SI |
| 16 | 10 | 1 | SI |
| 17 | 8 | 0 | SI |
| 18 | 9 | 1 | SI |
| 19 | 13 | 1 | NO |
| 20 | 15 | 2 | NO |

| | | | |
|-----------|------|------------|--------|
| \bar{X} | 13.9 | 1 vac. 40% | SI 65% |
| D.E. | 6.7 | 2 vac. 25% | NO 35% |
| | | 3 vac. 10% | |
| | | 0 vac. 25% | |

CUADRO 2. Datos anamnésicos de los animales en estudio.

| NUMERO PERRO | TIEMPO C/ ANOREXIA | GRUPO A | | | FIEBRE O C | C. LEUCOCIT. /mm ³ |
|-----------------|-----------------------|-----------|---------|--------|---------------|----------------------------------|
| | | DEPRESION | DIARREA | VOMITO | | |
| 1 | 24 hrs. | ++ | ++ | P | 39.2 | 4000 |
| 2 | 12 hrs. | + | + | E | 39.0 | 4800 |
| 3 | 12 hrs. | + | + | E | 39.1 | 5200 |
| 4 | 12 hrs. | ++ | +++ | P | 40.3 | 4700 |
| 5 | 24 hrs. | +++ | ++ | P | 41.2 | 6000 |
| 6 | 12 hrs. | + | + | E | 39.2 | 4100 |
| 7 | 36 hrs. | +++ | ++ | P | 41.4 | 4500 |
| 8 | 12 hrs. | ++ | ++ | E | 40.0 | 4100 |
| 9 | 12 hrs. | + | + | E | 39.1 | 4000 |
| 10 | 24 hrs. | + | ++ | P | 40.4 | 5500 |
| 11 | 24 hrs. | ++ | ++ | E | 39.8 | 5700 |
| 12 | 36 hrs. | ++ | +++ | P | 40.7 | 6000 |
| 13 | 24 hrs. | ++ | ++ | E | 39.6 | 4700 |
| 14 | 24 hrs. | +++ | +++ | P | 41.5 | 5600 |
| 15 | 12 hrs. | + | + | E | 39.3 | 4600 |
| 16 | 24 hrs. | ++ | ++ | E | 40.2 | 5900 |
| 17 | 36 hrs. | + | +++ | P | 40.9 | 6000 |
| 18 | 12 hrs. | ++ | ++ | E | 40.1 | 4300 |
| 19 | 24 hrs. | +++ | ++ | P | 41.0 | 5300 |
| 20 | 36 hrs. | +++ | +++ | P | 41.5 | 5800 |

| | | | |
|-----------|------|------|-------|
| \bar{X} | 21.6 | 40.1 | 5040 |
| D.E. | 9.2 | 0.87 | 734.4 |

CUADRO 3. Resumen de las características clínicas de los animales en estudio.

| NÚMERO PERRO | TIEMPO C/ ANOREXIA | GRUPO B | | | FIEBRE o C | C. LEUCOCIT. /mm3 |
|-----------------|-----------------------|-----------|---------|--------|---------------|----------------------|
| | | DEPRESION | DIARREA | VOMITO | | |
| 1 | 12 | + | + | E | 39.8 | 5200 |
| 2 | 12 | ++ | +++ | P | 40.3 | 4700 |
| 3 | 24 | +++ | ++ | P | 41.2 | 6000 |
| 4 | 12 | + | + | E | 40.0 | 5800 |
| 5 | 36 | +++ | ++ | P | 41.4 | 4500 |
| 6 | 12 | ++ | ++ | E | 40.0 | 4200 |
| 7 | 12 | + | + | E | 39.9 | 5100 |
| 8 | 24 | + | ++ | P | 40.4 | 4200 |
| 9 | 24 | ++ | ++ | E | 39.8 | 5300 |
| 10 | 36 | ++ | +++ | P | 40.7 | 5800 |
| 11 | 24 | ++ | ++ | E | 39.6 | 5900 |
| 12 | 24 | +++ | +++ | P | 41.5 | 6000 |
| 13 | 12 | + | + | E | 39.8 | 5500 |
| 14 | 24 | ++ | ++ | E | 40.2 | 4200 |
| 15 | 36 | + | +++ | P | 40.9 | 5200 |
| 16 | 12 | ++ | ++ | E | 40.1 | 4000 |
| 17 | 24 | +++ | ++ | P | 41.0 | 4700 |
| 18 | 36 | +++ | +++ | P | 41.5 | 5900 |
| 19 | 24 | ++ | ++ | P | 40.1 | 4000 |
| 20 | 12 | + | + | E | 40.0 | 4800 |
| \bar{X} | 21.1 | | | | 40.3 | 5050 |
| D.E. | 9.9 | | | | .67 | 713.4 |

CUADRO 3. Resumen de las características clínicas de los animales en estudio.

P = profuso E = esporádico

| DIAS | GRUPO A | | GRUPO B | |
|-------|----------------------------|-----|----------------------------|-----|
| | NUMERO DE ANIMALES MUERTOS | % | NUMERO DE ANIMALES MUERTOS | % |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 4 | 20 |
| 3 | 1 | 5 | 6 | 30 |
| 4 | 2 | 10 | 6 | 30 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 3 | 15% | 16 | 80% |

CUADRO 4. Porcentaje y número de animales muertos en relación a los días transcurridos a partir de la aparición del primer signo de de parvovirus canino.