



77
2ej-
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**TOPICOS DE MEDICINA INTERNA EN PERROS Y
GATOS.
INMUNIDAD A PARVOVIRUS CANINO**

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
GAUDELIA OLAIS VICENTE**

ASESOR: M.C. HUMBERTO ALEJANDRO MARTINEZ RODRIGUEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

26 4773



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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautilán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Tópicos de medicina interna en perros y gatos, (Inmunidad a
parvovirus canino).

que presenta pasante: Oláis Vicente Gaudelia

con número de cuenta: 9156686-7 para obtener el Título de:
Médica Veterinaria Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 15 de Junio de 19 98

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
Desórdenes metab. y tóxicos.	M.C. Guillermo Valdivia A.	
Desórd. Inmunolog. y Oncogen.	M.C. H. Alejandro Martínez R.	
Infectología.	M.C. Fernando Alba Hurtado.	

INDICE

CONTENIDO

1. Introducción	3
2. Objetivos.	7
3. Epidemiología.	9
4. Características del virus.	10
5. Hospedadores.	12
6. Presentación clínica.	13
7. Patogénesis.	14
7.1 Forma enterica.	14
7.1.1 Ruta de infección.	15
7.1.2 Replicación viral.	16
7.2 Forma miocárdica.	18
8. Ontogenia del sistema inmunitario.	21
9. Efectos inmunológicos del PVC.	22
10. Inmunidad pasiva.	24
11. Fracaso de la transferencia pasiva.	27
12. inmunidad inespecífica.	28
13. Mecanismos de defensa no inmunológicos.	30
13.1 Interferencia e interferones.	30
13.2 Complemento	30
13.3 Vía clásica de la activación de C3.	31
13.4 Vía alterna de la activación de C3.	31
13.5 Vía terminal del complemento	32
14. Consecuencias biológicas de la activación del complemento	33
14.1 Adherencia celular.	33
14.2 Opsonización.	33
14.3 Regulación inmunitaria.	33
14.4 Quimiotaxis mediada por el complemento.	34
14.5 Inflamación mediada por el complemento.	34
15. Inmunidad específica.	35
15.1 Inmunidad humoral.	35
15.1.1 Anticuerpos secretores.	36
15.1.2 Inmunoglobulinas secretoras.	37
15.1.3 Función biológica del sistema inmune secretor.	38
15.1.4 Reacción antígeno-anticuerpo.	40
15.2 Inmunidad celular.	40
15.3 Citotoxicidad celular.	41

15.3.1 Linfocito T citotóxico.	42
15.3.2 Células K.	43
15.3.3 Células NK.	43
15.3.4 Macrófagos.	44
15.3.5 Linfocinas.	44
16. Efectos de la infección por PVC en sangre, medula ósea y tejido linfoide.	46
17. Diagnóstico.	49
17.1 Diagnóstico clínico.	49
17.2 Diagnóstico de laboratorio.	49
17.3 Pruebas de diagnóstico.	50
18. Vacunas.	52
18.1 Vacunas inactivadas.	53
18.2 Vacunas de parvovirus felino (PVF) atenuadas.	54
18.3 Vacunas de parvovirus canino (PVC) atenuadas.	55
18.4 Efectos de anticuerpos derivados de la madre.	56
18.5 Falta de respuesta individual.	59
18.5.1 Interferencia parcial.	59
18.5.2 Receptores celulares.	60
18.5.3 Falta de reconocimiento inmunológico.	60
19. Manejo.	61
20. Cuidados de hospital.	63
21. Resumen.	65
22. Bibliografía.	66

1. INTRODUCCION

Quizás el cambio más dramático ocurrido en gastroenterología veterinaria en la década de los 80's fué la enteritis viral como un problema clínico común. Con anterioridad a 1978, la enteritis contagiosa era virtualmente desconocida en el perro. Ocasionalmente se llegó a encontrar la colibacilosis afectando a una camada entera, sin embargo la enteritis se presentaba en la mayoría de los casos como un problema de tipo individual y generalmente de origen no infeccioso (39).

Comenzando 1978 y encumbrando en 1980, se comenzaron a observar brotes de gastroenteritis severas entre grupos de perros. Las camadas enteras se afectaban; claramente se observaba que el perfil epidemiológico pertenecía a un agente infeccioso con un tiempo de incubación relativamente corto. El responsable resultó ser un parvovirus canino, agente cuya patogenia en perros no había sido descrita aún. Trabajos subsiguientes demostraron que el parvovirus canino era un patógeno nuevo en evolución: el modelo clínico observado era típico de un nuevo agente que se esparcía rápida y totalmente sobre una población susceptible. La enfermedad infecciosa fué asociada a dos síndromes distintos: Una enteritis grave y una miocarditis seguida de muerte súbita (26).

Por medio de la vacunación o de la exposición natural, la inmunidad contra ésta enfermedad se extendió ampliamente y el panorama epidemiológico cambió con una virtual desaparición del síndrome miocárdico y la aparición de nuevos problemas de inmunización (5,9).

Estudios serológicos retrospectivos han confirmado que el virus no existía en la población canina antes de 1976. La primera evidencia de su presencia se encontró en Bélgica, y, también se detectaron anticuerpos contra ésta enfermedad en sueros colectados en Francia y en Holanda durante 1977 (34).

En 1978 tuvo lugar probablemente una diseminación más amplia (Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda y Japón) y hacia 1980 la infección era común en todo el mundo (34).

Cómo se originó el virus y cómo se extendió son todavía motivos de especulación. Los primeros investigadores pronto encontraron una relación estrecha con el virus de la panleucopenia felina (VPF) y se postuló que el

virus de la parvovirus canina (VPC) había surgido como una mutación de aquél, bien en un reservorio dentro de un hospedador natural o bien en un producto biológico. La idea de que el parvovirus canino se había alterado suficientemente como para multiplicarse en otras especies despertó cierto interés, y se argumentó fuertemente que otras mutaciones podrían constituir un riesgo para otras especies domésticas, incluso para el hombre. La inocuidad de las vacunas vivas de parvovirus canino fué puesta en duda (34).

Este debate promovió varios trabajos de investigadores sobre el parvovirus canino y sus relaciones, utilizando sofisticadas técnicas bioquímicas. En esencia, el parvovirus canino difiere del parvovirus felino en pequeños segmentos de su DNA (4).

En un estudio realizado sobre el DNA de 6 cepas "salvajes" de parvovirus canino aisladas en muy diferentes puntos geográficos, 5 parecieron ser idénticas, pero se demostró que la sexta era diferente. A la vista de los incontables pases de perro a perro sufridos por éstos aislamientos, el virus no parecía tener una propensión inherente a mutar (4).

Aunque existe la posibilidad de que la presión de selección durante los pases seriados en cultivos celulares provocase la alteración del virus de modo que se volviese patógeno para perros, es igualmente probable que el parvovirus canino surgiera en la naturaleza de una variante de virus salvaje (4).

Un perro puede excretar en el pico de la infección hasta 10×10^9 partículas infecciosas por gramo de heces. Teniendo en cuenta esto, junto con la extrema estabilidad del virus, quizás no resulte tan difícil imaginar cómo se puede diseminar el agente tan eficazmente (34).

15 años después de su aspecto inicial, el parvovirus canino como enfermedad parece haber cambiado lentamente en cuanto a aspectos clínicos (34).

El parvovirus canino se designa oficialmente con las siglas CPV-2 para distinguirlo del virus diminuto de los caninos el cual fué descrito en el año de 1970 (34).

Las partículas víricas que constituyen al parvovirus canino son muy pequeñas (diámetro ≈ 20 nm, Parvus -latín- = pequeño), no envuelto y contiene un genoma de una sola cadena de DNA. El virus es muy resistente a

la inactivación física y química, y puede permanecer latente durante años en un ambiente contaminado (34).

La infección por parvovirus canino parece estar restringida a miembros de la familia canidae; para mantener su crecimiento el virus requiere de células hospedadoras en división activa pudiendo producir la enfermedad miocárdica en cachorros infectados dentro de las primeras semanas de vida, sin embargo, debido a que en la actualidad la mayoría de los cachorros nacen de madres inmunes y reciben protección por anticuerpos pasivos durante la primera edad, la miocarditis por parvovirus es rara (11).

En el cachorro lactante la tasa de regeneración del epitelio intestinal es relativamente baja, pero a medida que aumenta el consumo de sólidos hasta y después del destete, aumenta la renovación celular y el cachorro se hace susceptible a la enteritis por parvovirus canino la cual es hoy en día la presentación más comunmente vista. El sistema inmune del tracto gastrointestinal está adaptado únicamente para su función: la protección del hospedero. Los mecanismos inatos así como los adquiridos son importantes para mantener el estado homeostático normal (11).

La parvovirus es una enfermedad realmente sistémica y la localización en el intestino sigue a la viremia plasmática. Los perros que se han recuperado de la infección tienen niveles de anticuerpos séricos elevados y sostenidos y son inmunes a la infección probablemente de por vida (11,34).

Los cachorros nacidos de madres inmunes están protegidos pasivamente durante la primera fase de su vida por los anticuerpos adquiridos en el periodo perinatal; los cachorros reciben el 90% de su inmunidad materna através del calostro y el 10% restante através de la placenta, dicha inmunidad va declinando conforme el cachorro crece (6).

La sintomatología de la parvovirus canina parece ser fácil de identificar, sin embargo es importante tener en cuenta que éste cuadro puede ser confundido con el que presentan otros agentes, resultando por tanto difícil la diferenciación clínica (6).

El diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos se realiza através de heces. Hay un gran número de métodos de diagnóstico disponibles en laboratorio tales como: aislamiento del virus, hemoaglutinación de heces y microscopía electrónica entre otros (20).

El control de la parvovirosis canina se lleva a cabo através de la aplicación de vacunas, dentro de las cuales se encuentran las de virus inactivado, atenuado y vacunas de parvovirus felino atenuadas (20).

Una cerrada relación antigénica puede ser revelada por seroneutralización, inhibición de la hemoaglutinación y por inmunofluorescencia; debido a lo cual la vacuna de la panleucopenia felina ha sido utilizada como prevención del parvovirus canino (20).

La causa mas importante de las fallas en la vacunación de cachorros parece ser la supresión de una respuesta inmune activa por anticuerpos adquiridos maternalmente contra el parvovirus canino. La diferencia entre la cantidad de anticuerpos necesarios para proteger y la mínima cantidad que impide la inmunización activa, es determinada por la naturaleza de la vacuna. Por regla general, se requiere menos cantidad de anticuerpos maternos para suprimir la respuesta a una vacuna de virus muerto. Como resultado el período de susceptibilidad es más largo; por otro lado, las vacunas de virus vivo varían en su capacidad para inmunizar con respecto a los anticuerpos maternos (11,20).

El cuidado sustentador y la terapia para pacientes con parvovirus canino sigue los pasos generales de cualquier enteritis aguda (11).

2. OBJETIVOS

Conocer el panorama actual acerca de la enfermedad del parvovirus canino, enfatizando en el aspecto inmunológico hasta hoy estudiado.

En la práctica de la clínica canina, uno de los sistemas del organismo más afectado es el digestivo, que con sus órganos accesorios realiza funciones vitales como la digestión y absorción de nutrientes, además de la conservación del agua. Al desequilibrarse el mecanismo de homeostasis es favorecida la colonización por agentes patógenos que provocan gastroenteritis; afección del tracto digestivo que involucra estómago e intestino principalmente. Clínicamente se observan vómito y diarrea variable, fiebre, deshidratación y postración en casos graves. La severidad de la signilogía dependerá de los agentes etiológicos involucrados, dentro de los cuales destaca el parvovirus canino (11,34).

3. EPIDEMIOLOGIA

Inicialmente los brotes de parvovirus canino se caracterizaban por una elevada morbilidad y mortalidad en un grupo de perros, llegando a considerarse clínicamente graves (11).

Tales brotes no ocurren más, y la enfermedad se encuentra casi exclusivamente en cachorros entre 6 semanas y 6 meses de edad. Virtualmente todos los perros adultos son inmunes, como resultado de la vacunación o infección natural (11).

El parvovirus canino tiende a persistir por largos períodos en el ambiente (5-7 meses) y es ubicuo; el período de incubación varía entre 3 a 8 días, su curso en promedio va de 2 a 5 días. Pudiéndose extender hasta 10 días, dando como sintomatología vómitos frecuentes, diarreas hemorrágicas profusas con gran cantidad de moco; acompañado todo esto de fiebre, depresión, anorexia, postración y posterior deshidratación severa (11,34).

Los casos de enfermedad mortal aún son observados, pero las infecciones subclínicas son mas comunes, especialmente en adultos, teniendo como evidencia la seroconversión y no así la enfermedad clínica (2).

Los casos clínicos en la práctica son generalmente más leves, con mayores probabilidades de supervivencia que hace una década (2).

4. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

Los virus son partículas muy pequeñas formadas por un "centro", compuesto de ácidos nucleicos, rodeado por una capa de subunidades proteicas que se repiten. Esta última capa se llama cápside, y las subunidades que la constituyen reciben el nombre de capsómeros (fig.1) (11).

El parvovirus canino es un virus DNA que por afectar al perro se le ha denominado parvovirus canino. La familia parvoviridae consta de dos géneros: 1) parvovirus 2) virus adenoasociados. Son virus muy pequeños, desnudos, isométricos, de 18 a 26 nanómetros de diámetro, con simetría icosaédrica y probablemente 32 capsómeros, de 3 a 4 nanómetros de diámetro cada uno. La medida de las médulas van de 14 a 17 nanómetros y posee una cápside cúbica que encierra un genoma viral compuesto por una banda simple de DNA, con un contenido porcentual del 41% de guanina y 53% de citosina (2).

El virus usualmente conocido como parvovirus canino (PVC), es el llamado PVC tipo 2, por ser el segundo parvovirus descrito en perros. El primero, PVC-1 fue llamado virus diminuto del canino y fue descrito en el año de 1970, originalmente se creyó ser un agente no patógeno, sin embargo, estudios recientes han demostrado que el parvovirus canino tipo 1 puede ocasionar reabsorción y aborto en perras gestantes (un dato no descrito para la enteritis causada por PVC-2) (2).

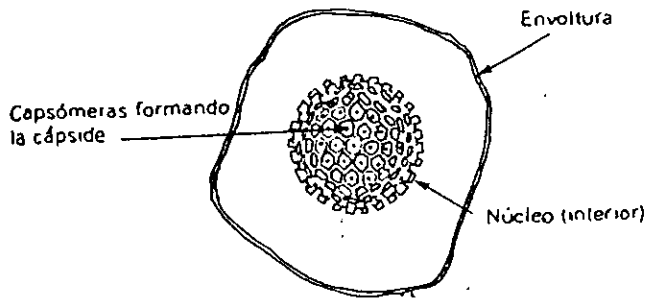
Un vasto cuerpo de literatura referente a la estructura genética del parvovirus canino tipo 2 se encuentra ahora disponible. El parvovirus canino tipo 2 y el virus de la panleucopenia felina difieren solamente por 3 o 4 cambios de sucesión en el DNA. Es factible que el PVC-2 podría haberse derivado del parvovirus felino o de algún otro parvovirus estrechamente relacionado por un número relativamente pequeño de mutaciones de DNA. La naturaleza del virus ancestral no es conocida (34).

La replicación del parvovirus canino ocurre en el núcleo celular, para ello requiere que se generen una o más funciones celulares durante la división de la célula. Esta característica es debida a los requerimientos del virus de DNA para su crecimiento, y es desarrollado por las células en su fase de mitosis.

Tejidos como mucosa intestinal, tejido linfoide, cardiaco o tejidos fetales son preferentemente atacados por el parvovirus debido a su apetencia selecta por órganos de rápida proliferación. Análisis genómicos han demostrado que el parvovirus canino continúa evolucionando. El pequeño tamaño de su genoma y la disponibilidad de sondas moleculares exquisitamente sensibles han hecho posible investigar esta evolución con detalle notable (2,11).

FIGURA 1

Estructura de un virus.



TITULOS UTILIZADOS

TIZARD 1990.

5. HOSPEDADORES

La infección por parvovirus canino parece estar restringida a miembros de la familia Canidae, aunque la inoculación parenteral del gato doméstico va seguida de una replicación vírica limitada en el tejido linfoide (11,34).

Los zorros y el visón (Mustelidae) no parecen ser susceptibles al virus canino (11,34).

Otro parvovirus que infecta a los mapaches (Procyonidae) comparte alguna reacción antigénica cruzada con el parvovirus canino y el parvovirus felino (11,34).

Las reacciones serológicas cruzadas entre estos virus sugieren un ancestro común, pero la aparente capacidad para saltar barreras de especies es quizás menos alarmante cuando se observa en el contexto de las estrechas relaciones filogenéticas de las especies hospedadoras. Los parvovirus aislados de otras especies (p.e. hombre, cerdo, bovino) parecen ser diferentes del "grupo antigénico" que infecta a los carnívoros (2,11,34).

6. LA PRESENTACION CLINICA

La presentación clínica del parvovirus canino es ahora bien conocida (señales prodromales de letargo e inapetencia seguidas por inanición aguda, diarrea, vómito y fiebre) aunque el síndrome era inexplicable e inaudito cuando fué descrito por primera vez. Una de las observaciones que condujeron al nexo con la panleucopenia felina fue la observación de una profunda leucopenia que afectaba severamente al perro. En algunos casos se han dado reportes de un conteo de células blancas en sangre menor de 300 cls/mm³. Los primeros casos de la forma miocárdial del parvovirus canino tipo 2 se complicaban; fueron encontrados muertos cachorros con señales de cortos episodios indicativos de falla cardíaca. Se afectaban las camadas completas, muriendo la mayoría dentro de unos días, los supervivientes frecuentemente eran candidatos a desarrollar fallas crónicas del corazón en los primeros meses de edad. El nexo hecho al parvovirus canino finalmente se descubrió debido a la observación de que los núcleos de las células miocárdicas de perros infectados eran manchados por anticuerpos fluorescentes contra parvovirus canino (2,11,34).

7. PATOGENESIS

Hay pocos estudios publicados acerca de la patogénesis de la infección por parvovirus canino tipo 2 en perros. La secuencia general de eventos es conocida, pero muchas interrogantes específicas están sin resolver (8).

El parvovirus canino para mantener su crecimiento requiere células hospedadoras en división activa. De aquí que las poblaciones celulares con una alta tasa de renovación son afectadas más gravemente y la vulnerabilidad de los tejidos puede variar en las diferentes etapas del desarrollo. Dos entidades de enfermedad fueron asociadas con el parvovirus canino tipo 2: enteritis y miocarditis (11).

7.1. FORMA ENTERICA

Las células germinales de la base de las criptas intestinales se dividen constantemente para reemplazar las células eliminadas de los extremos de las vellosidades. La migración de una célula desde la base de la cripta hasta el extremo de la vellosidad dura aproximadamente 3 días. Este proceso es vital para la integridad del epitelio intestinal (8,11,19).

En el cachorro lactante la tasa de regeneración epitelial es relativamente baja, pero a medida que aumenta el consumo de sólidos hasta y después del destete, aumenta la renovación celular y el cachorro se hace susceptible a la enteritis por parvovirus canino (8,11,19).

Cuando un animal susceptible se enfrenta a un desafío de parvovirus canino, el resultado mas común es una infección leve o subclínica. Sin embargo, la concomitancia de ciertos factores (edad, enfermedades concurrentes, cambios dietéticos y otras formas de stress) modifica notablemente la gravedad de la infección (11,19).

En esencia cualquier cosa que afecte al sistema inmunitario o acelere la tasa de renovación celular del epitelio intestinal, puede exacerbar la enfermedad (8,11,19).

Por otra parte, en cachorros expuestos al desafío a edad muy temprana los bajos niveles residuales de inmunidad maternal pueden limitar la infección de modo que se presente una inmunización sin daños (8,11,19).

7.1.1. RUTA DE INFECCION

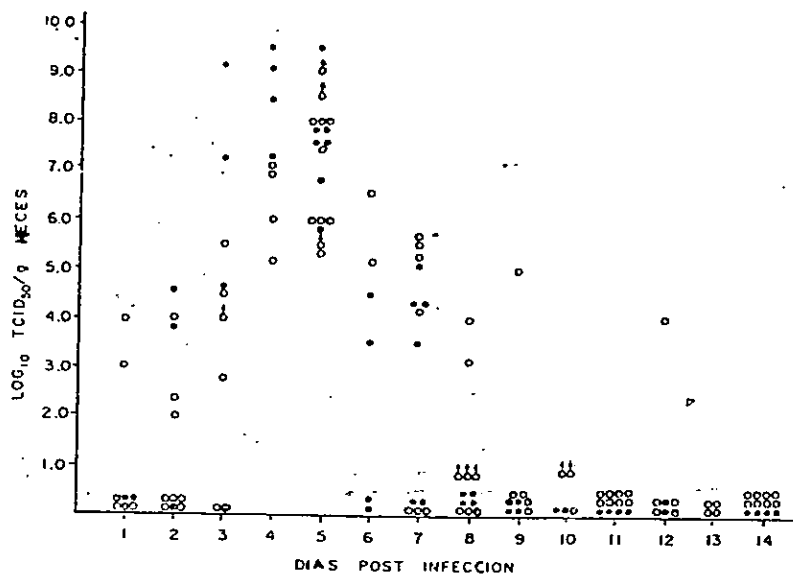
Aunque comunmente se manifiesta como una enfermedad entérica, la infección parvoviral es sistémica. Se presume que la ruta natural de infección es fecal-oral. Cantidades de 10×9 TCD (tejido cultivado de dosis infectante) son evacuadas durante el período agudo de la enfermedad (fig. 2). La infección es rápidamente transmitida a animales susceptibles por inoculación oral con heces infectadas o cultivo de fluidos tisulares (19).

No se sabe si existen otras rutas naturales de transmisión, pero la presencia de infección en varias colonias aisladas de perros es una evidencia indirecta de transmisión por fomites. Los virus pueden estar presentes en todas las excreciones y secreciones durante la fase virémica de la infección. Los artrópodos pueden ser potenciales acarreadores del virus después de la ingestión de sangre infectada o excremento, pero aún quedan por hacer los estudios apropiados (19).

Experimentalmente, la infección puede realizarse por varias rutas, incluyendo la exposición oral, nasal u oronasal, y através de inoculación intramuscular, intravenosa o subcutánea. No se conoce la dosis mínima infectante. Al menos un estudio ha sugerido que dicha dosis probablemente es muy pequeña: la inmunización se llevó a cabo por inoculación intramuscular de 16 TCD de una cepa atenuada (19).

Se cree que la persistencia del virus en el ambiente es más importante que los vectores crónicos en la epizootiología de la enfermedad. El virus excretado es resistente a la inactivación. Se ha demostrado que el parvovirus canino tipo 2 se conserva viable en heces después de 6 meses a temperatura ambiente. El período de excreción del virus activo parece ser breve, sin embargo, en la mayoría de los casos el virus no puede ser recuperado de heces más de 12 días después de la infección. Aún así, existe todavía la posibilidad de que los perros puedan excretar virus por largos períodos, como lo que se ha demostrado que ocurre en el parvovirus felino (PVF) y ciertos parvovirus de roedores en animales de laboratorio (19).

FIGURA 2



CANTIDADES FECALES DE CPV-2 DESPUES DE LA INFECCION EXPERIMENTAL POR LAS RUTAS ORONASAL (CIRCULOS BLANCOS) O PARENTERAL (CIRCULOS NEGROS). LAS FLECHAS INDICAN TITULOS VIRALES IGUALES O MAYORES QUE LAS CANTIDADES INDICADAS (PUNTOS FINALES NO DETERMINADOS).

TITULOS UTILIZADOS

IMBERT S. 1995.

7.1.2. REPLICACION VIRAL

A pesar de la asociación del parvovirus canino tipo 2 con la enfermedad entérica, el virus parece ser primordialmente linfocitotrópico, más que enterotrópico. Se cree que los sitios de replicación primaria son los tejidos linfáticos de orofaringe y ganglios linfáticos mesentéricos (19).

En estudios realizados, el virus ha sido aislado de ganglios linfáticos mesentéricos, bronquiales, faríngeos y amígdalas en los días 1 y 2 después de la exposición oral. El virus no fué recuperado durante este tiempo de otros órganos estudiados, como el hígado, bazo, corazón, médula ósea y tracto intestinal, a excepción de un caso en el cual se detectó una pequeña cantidad (100 TCID) en el ileon 24 horas después de la exposición. Este último caso puede representar residuos del inoculo oral, ya que no hubo evidencia de la replicación viral en el ileon al observarse por tinción de FA (8,11).

De acuerdo a los estudios del asilamiento del virus, el examen de tejidos por tinción FA durante los primeros dos días después de la exposición oral revelaron células infectadas solo en las amígdalas, ganglios linfáticos mesentéricos y retrofaríngeos. Es importante mencionar que no se encontraron antígenos virales en células epiteliales intestinales sino hasta en etapas avanzadas de la enfermedad. La infección puede ocurrir aparentemente através de la mucosa intestinal, ya que la infección resulta directamente de la instalación del virus por intubación gástrica, o por el uso de cápsulas con cubierta entérica. Sin embargo, los tejidos linfoides intestinales, más que el epitelio, parece ser el sitio de replicación primaria. A los perros a los que se les administra el virus intragástricamente presentan un cuadro leve de enfermedad, mientras que en los animales expuestos oralmente a la misma dosis de virus, se sugiere que la replicación inicial en los tejidos linfoides orofaríngeos puede ser un paso importante en la patogénesis de la enfermedad por parvovirus canino tipo 2 (11,9).

Aparentemente el virus se generaliza de sus sitios iniciales de replicación vía torrente sanguíneo. Por ésto los títulos de anticuerpos en suero se correlacionan fuertemente con la protección, y el anticuerpo derivado pasivamente protege por completo en cantidades suficientes. Una viremia primaria fué detectada en el primero o segundo día después de la exposición oral en 12 de 24 infecciones experimentales reportadas. En los días tercero y cuarto, o quinto, se observó una viremia marcada y el virus pudo ser recuperado de todos los tejidos examinados, los títulos virales en órganos

linfoides y en intestino exedieron a los del suero, y los estudios con anticuerpos fluorescentes confirmaron la multiplicación viral en éstos órganos. El antígeno viral no fué detectado en células de parenquima pulmonar, hígado, miocardio y suprarrenales. es probable que las pequeñas cantidades de virus aislado de éstos órganos durante la fase virémica sean derivados del torrente sanguíneo, mas que de la replicación viral en éstos mismos órganos (fig. 3) (9,11).

La invasión viral se realiza por la unión del parvovirus canino tipo 2 a las membranas celulares, y penetrando luego por pinocitosis (22).

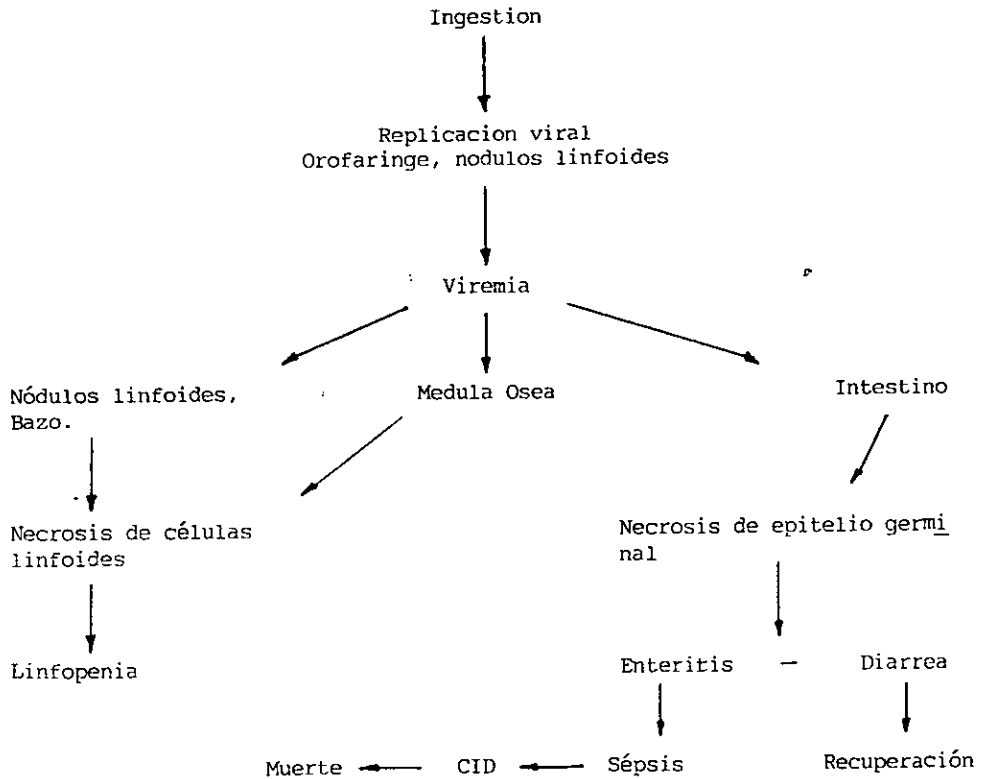
La evidencia posterior para la secuencia de eventos propuesta (la replicación inicial localizada seguida por diseminación en la sangre y replicación secundaria extendida) viene de la comparación de perros infectados oralmente con aquellos inocuados parenteralmente. La presencia de sintomatología clínica, crecimiento viral, y producción de anticuerpos puede ocurrir prematuramente en los primeros dos días en perros inoculados parenteralmente; aunque las infecciones parenterales son similares en todos los otros aspectos a aquellas de perros retados oralmente. Esto sugiere que la inoculación parenteral se salta un paso en la patogénesis de las infecciones orales, posiblemente un periodo de replicación oral que precede a la diseminación sistémica (23).

- La excreción activa del parvovirus canino tipo 2 empieza por lo general al tercer día después de la exposición oronasal o al día segundo después de la infección parenteral. La cantidad de virus infectante en heces se incrementa rápidamente hasta el 5° o 6° día, tiempo en el cual puede haber mas de 10×10^9 TCID de PVC-2 por gramo de muestra (fig.2) y más de 10,240 unidades HA (19).

Durante este periodo, que corresponde al periodo de enfermedad en perros afectados clínicamente, el virus es detectado fácilmente en las excretas. Después del 7° o el 8° día, la cantidad de virus que puede ser recuperada de muestras de excretas cae bruscamente. El virus puede ser aislado en muy raras ocasiones de heces de perros de mas de 12 días post-infección. los anticuerpos intestinales locales pueden ser importantes para la terminación de la excreción de virus fecales; en un estudio realizado, se observó que los títulos de HA fecales fueron inversamente proporcionales a la cantidad de coproanticuerpos. El virus es extremadamente resistente a la destrucción por el medio ambiente, el calor y desinfectantes comunes. Este puede sobrevivir fuera del organismo por un año o más. La mortalidad en su mayor índice se

FIGURA 3

PATOGENESIS DEL PARVOVIRUS CANNINO



TITULOS UTILIZADOS
MILITARU M. 1993.

produce entre las 48 y 72 horas después de haberse incubado el proceso, y varía dependiendo de algunos factores como el hacinamiento, edad, resistencia y presencia de otras enfermedades (parasitosis, bacterémias, etc.). La infección durante la gestación no causa aborto, muerte neonata, malformaciones o hipoplasia cerebelar (19).

Virtualmente todos los perros presentan una viremia al 4° día después de la exposición oral a parvovirus canino tipo 2. Títulos de 10×4 y 10×6.5 TCID de PVC-2/ml de sangre están presentes. Los títulos del virus en el suero van de 2 a 4 ordenes de magnitud mayores que aquellos encontrados en células sanguíneas blancas lavadas. La fuente de viremia no se conoce con precisión, pero probablemente resulta de una linfólisis mediada por virus, ya que la necrosis extensiva se ve tanto en el timo como en los tejidos linfoides asociados a intestino (8,19).

La infección del epitelio intestinal es primeramente evidente en los días 4 o 5 después de la infección oral. Las células infectadas se notan primeramente adyacentes a áreas de tejido linfoide infectado, sugiriendo que la infección puede extenderse hacia epitelio através de los linfocitos infectados. Posteriormente, se ven involucradas áreas de mucosa que no son adyacentes a las agregaciones linfoides; de este modo se diseminan a través del epitelio y/o también pueden ocurrir infecciones por hematógenos. Los perros ya no se consideran transmisores sanos cuando han transcurrido 4 meses, los animales que llegan a recuperarse de la infección son inmunes de por vida (11).

Se estudiaron perros que eran completamente inmunes a la reinfección cuando se les retó oralmente con PVC-2 más de 20 meses después de la infección original. No tuvieron signos clínicos de enfermedad, sus títulos de anticuerpos no se incrementaron significativamente, y el parvovirus canino - 2 no fué detectado en sus heces. El virus no pudo ser recuperado de ninguno de los tejidos examinados en un perro sacrificado al 4° día después del reto (11).

Aproximadamente por el día 14 después de la exposición, la arquitectura intestinal de los perros recuperados está bastante restaurada. La repoblación de órganos linfoides se lleva a cabo de manera satisfactoria (8,11).

7.2. FORMA MIOCARDICA

Para que el parvovirus canino tipo 2 produzca enfermedad miocárdica en cachorros, se debe establecer la infección dentro de las primeras semanas de vida, cuando las células del músculo cardíaco continúan dividiéndose. Dado que virtualmente casi todos los cachorros nacen actualmente de madres inmunes y reciben por tanto protección por anticuerpos pasivos durante la primera edad, la miocarditis por parvovirus canino es rara (11).

Los estudios de la patogénesis de la forma miocárdica de la infección por PVC-2 son muy limitados. La enfermedad ha sido reproducida experimentalmente en un estudio por inoculación in utero de cachorros 5 días antes del nacimiento. Los intentos para reproducir la enfermedad en cachorros de 4 semanas o más grandes, aún utilizando virus recuperado del miocardio, produjeron solo la forma entérica de la enfermedad. Los estudios epidemiológicos sugieren también que la miocarditis ocurre solo en cachorros infectados cerca del momento del nacimiento. De este modo la edad del cachorro al momento de contraer la infección parece ser el factor crítico que determina cuál forma de enfermedad se manifestará (8).

Se ha especulado que la rápida proliferación de células del miocardio después del nacimiento favorecen la replicación del parvovirus canino tipo 2, ya que para su replicación los parvovirus son en gran medida dependientes de la síntesis de DNA en las células del huésped. En el perro, la replicación del miocito cardíaco es rápida solo durante las primeras dos semanas posteriores al nacimiento. Posteriormente, el crecimiento es principalmente por hipertrofia, aunque la síntesis de DNA y la síntesis nuclear continúa hasta al menos las 8 semanas de edad. Se cree que solo los cachorros muy pequeños tienen un índice suficiente de proliferación miocárdica para soportar la replicación de PVC-2 en el corazón. Así pues, el cambio en las manifestaciones clínicas de la infección de miocarditis a enteritis se piensa que refleja el decremento en la proliferación de células de miocardio y el incremento en el volumen del epitelio intestinal que ocurre en las primeras semanas después del nacimiento. Sin embargo hipótesis alternativas, como el cambio en los receptores celulares con la edad o el estado de diferenciación celular no han sido excluidos (11,22).

Existe evidencia conflictiva con respecto al efecto de la infección por parvovirus canino tipo 2 en la función reproductiva. Meunier, en un estudio realizado en aproximadamente 1,200 perras fértiles, concluyó que la infección por PVC-2 no tuvo efecto en la reproducción canina. No se encontró

diferencia en el tamaño promedio, número promedio de cachorros destetados, número de apareamientos o el número de alumbramientos antes y después de la aparición del parvovirus canino tipo 2 en la colonia. Sin embargo, Goodin y Robinson, en un estudio realizado en aproximadamente 30 perras, encontraron descensos significativos en el número promedio de cachorros por hembra, el número promedio de cachorros que sobrevivieron a las 5 semanas, y el número de hembras que produjeron cachorros vivos. Mientras los cambios producidos u otras enfermedades diferentes a parvovirus canino tipo 2 puedan ser importantes para observaciones posteriores, su presencia junto con el período de emergencia del PVC-2 garantizan posteriores investigaciones (19,23).

8. ONTOGENIA DEL SISTEMA INMUNITARIO

La formación del sistema inmunitario en el feto parece seguir un modelo consistente. El primer órgano linfoide que se desarrolla es el timo, seguido de cerca por los órganos linfoides secundarios. Las células que contienen inmunoglobulinas se desarrollan pronto, después de la aparición del bazo y de los ganglios linfáticos, pero las inmunoglobulinas séricas no suelen encontrarse sino hasta las etapas tardías de la vida fetal. La capacidad del feto para responder a los antígenos puede perfeccionarse rápidamente después de que aparecen los órganos linfoides, pero no todos los antígenos tienen la misma capacidad para estimular el tejido linfoide del feto. Alguna vez se creyó que el sistema inmune se desarrollaba en una serie de etapas, cada una de las cuales permitía al feto responder a más antígenos. No obstante, es mas probable que la capacidad para responder a la mayor parte de los antígenos exógenos se complete durante un breve período. La capacidad para presentar una respuesta de inmunidad mediada por células se manifiesta cerca del mismo momento en el que aparece la producción de anticuerpos (18).

El período de gestación de la perra dura unos 60 días; el timo se diferencia alrededor del día 28 y los fetos responden al fago O x 174 en el día 40. Los linfocitos en sangre periférica responden a la fitohemaglutinina hacia el día 45 después de la concepción, y esas células se encuentran en los ganglios linfáticos entre los días 45 y 50, y en el bazo entre los días 50 y 55. La capacidad de rechazar injertos exógenos se genera también alrededor del día 45, si bien el proceso de rechazo es lento en esta etapa, los cachorros pueden hacerse tolerantes por la inyección intrauterina de antígenos antes del día 42. El sembrado químico de linfocitos T hacia los órganos linfoides secundarios y la formación de respuestas inmunitarias humorales parece un fenómeno relativamente tardío en el perro, cuando se compara con los otros animales domésticos(18,20).

9. EFECTOS INMUNOLOGICOS DEL PARVOVIRUS CANINO, INFECCION Y ENFERMEDAD

Diferentes artículos publicados, han enfatizado las propiedades inmunosupresivas del parvovirus canino virulento y le han atribuido ciertos hallazgos a estas propiedades (18).

La base para asumir que el parvovirus canino es inmunosupresor, ha sido la frecuente ocurrencia de linfopenia y la deplesión de linfocitos de nodos linfáticos y de timo en perros infectados (18,20).

El parvovirus canino puede producir necrosis linfoide severa, similar a las lesiones producidas en gatos por el virus de la panleucopenia felina. Hay una falta definitiva de datos, aunque se llegue a la conclusión justificada de que el parvovirus canino es inmunosupresivo (17,20).

krakowka y colaboradores, reportaron que 2 de 5 perros desarrollaron encefalitis contra el moquillo cuando fueron infectados con parvovirus canino tipo 2 virulento, tres días después de que recibieron la dosis adecuada del virus del moquillo. Krakowka hipotizó que el PVC-2 tiene un efecto inmunomodulador y que su acción es importante al incrementar la virulencia de la cepa contenida en la vacuna contra el moquillo. Estudios en progreso han demostrado una reducción trascendente en la respuesta de linfocitos a mitógenos de células T que sigue a la infección con parvovirus canino-2 virulento. Se han reportado hallazgos similares en gatos infectados con parvovirus felino. Sin embargo, la producción de anticuerpos parece no alterarse; los perros infectados desarrollan niveles detectables de anticuerpos humorales dentro de los primeros 3 o 4 días de la infección (11,15,20).

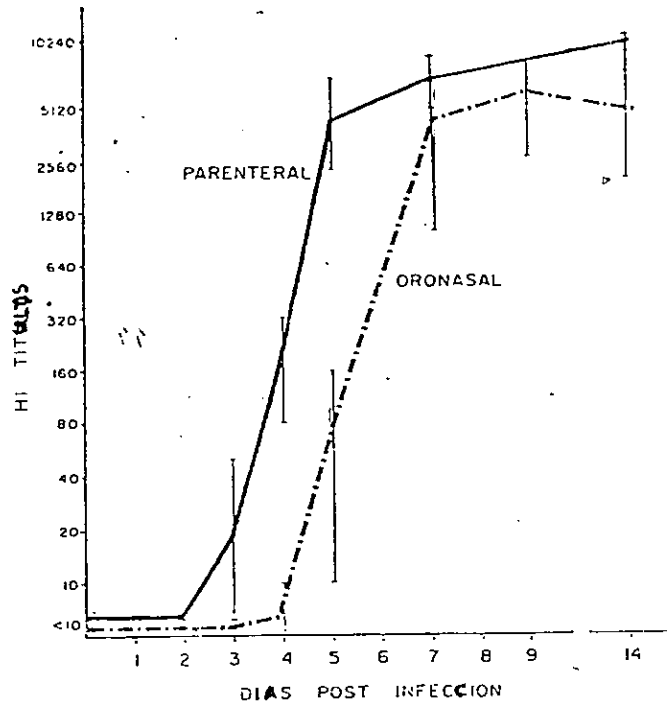
La inmunidad al parvovirus canino se desarrolla rápidamente. Anticuerpos circulantes de PVC-2 son comúnmente perceptibles por el tiempo en que comienzan las señales clínicas y por la aparición de picos durante el curso de la enfermedad (18,20).

Los anticuerpos séricos son detectables en el 4° día después de la exposición oral. Los títulos se incrementan rápidamente a niveles máximos aproximadamente en día 7° después de la infección (fig. 4). La rapidéz de la producción de anticuerpos puede ser un determinante importante del resultado de la infección. Meunier demostró que perros con producción temprana y vigorosa de anticuerpos tendían a presentar infecciones asintomáticas. Los

perros con respuestas humorales retardadas tuvieron una viremia plasmática mayor y más prolongada. También presentaron signos clínicos mas severos y lesiones intestinales, y eliminaron mayor cantidad de virus en sus heces. Meunier concluyó que el comienzo y la cifra de producción de anticuerpos eran los principales determinantes del curso clínico de la infección (11).

FIGURA 4

DESVIACIONES MEDIA Y ESTANDAR DE TITULOS DE AGREGACIÓN EN PERROS DESPUES DE LA INFECCION EXPERIMENTAL CON CPV-2 POR LAS VÍAS ORONASAL (O = 12) O PARENTERAL (P = 4)



TITULOS UTILIZADOS
CORNELL 1990.

10. INMUNIDAD PASIVA

Se entiende por inmunidad pasiva, el proceso mediante el cual los animales reciben anticuerpos o linfocitos preformados en otro organismo, no generándose por lo tanto memoria inmunológica. La inmunidad pasiva es adquirida por los cachorros através de la ingestión de calostro y leche materna durante las primeras horas de vida (11,18).

El animal fetal emerge de una esterilidad relativa a un ambiente en el cual una variedad de microorganismos están presentes. Dentro de las horas de su nacimiento, un neonato es expuesto a éstos microorganismos, algunos de los cuales se convierten en su flora normal y funcionan como una barrera de defensa contra microorganismos más virulentos. La exposición a patógenos potenciales durante las primeras semanas de vida se hace de alguna manera menos peligrosa por la adquisición de inmunidad pasiva obtenida de su madre (15).

los perros tienen una placenta endoteliocorial, en la cual el epitelio corial está en contacto con el endotelio de los capilares maternos. En ésta especie, una pequeña cantidad de inmunoglobulinas tipo G (de 5 a 10%) pueden ser transferidas de la madre al feto, pero la mayor parte debe obtenerse del calostro (11).

El calostro es la secreción acumulada en la glándula mamaria en las últimas semanas de gestación, junto con proteínas transferidas de la corriente sanguínea, bajo la influencia de estrógenos y progesterona. Por ésta razón es rico en IgG e IgA (120-300 y 500-2,200 mg/dl respectivamente) pero contiene también algunas cantidades de IgM (14-57 mg/dl) e IgE (18).

Los recién nacidos que inician la lactancia poco después del nacimiento incorporan el calostro a su intestino. En éstos animales, el nivel de actividad proteolítica en el tubo digestivo es bajo, y se reduce aún más porque el calostro posee inhibidores de la tripsina. Por tal razón, las proteínas del calostro no se degradan ni se utilizan como fuentes de alimento, sino que llegan intactas al intestino delgado. En el ileon son captadas en forma activa por las células epiteliales, mediante un proceso de pinocitosis, y através de esas células pasan a los canales linfáticos y posiblemente a los capilares intestinales. Por último, las inmunoglobulinas absorbidas llegan a la

circulación sistémica, y los animales recién nacidos obtienen una transfusión masiva de inmunoglobulinas de origen materno (18).

La permeabilidad llega a su límite máximo después del nacimiento y disminuye aproximadamente 6 horas después, quizás esto es debido a que las células intestinales que absorben a las inmunoglobulinas son remplazadas por una población más madura. Por regla general, la absorción de todos los isotipos de inmunoglobulinas habrá caído a un nivel relativamente bajo en cerca de 24 horas. La alimentación con calostro tiende a acelerar el cierre, mientras que la demora en iniciar la alimentación produce un leve retraso en el cierre (18).

Los animales que no han lactado poseen, en condiciones normales, concentraciones extremadamente bajas de inmunoglobulinas en el suero. La absorción exitosa de las inmunoglobulinas del calostro suministra de manera inmediata inmunoglobulina sérica (en particular IgG) en una cantidad cercana a la que se encuentra en los adultos. Debido a la naturaleza de los procesos de absorción, los valores máximos de inmunoglobulinas séricas se alcanzan en condiciones normales, entre 12 y 24 horas después del nacimiento. Después de terminada la absorción, esos anticuerpos adquiridos en forma pasiva comenzarán a declinar inmediatamente mediante los procesos catabólicos normales. La velocidad de disminución depende del isotipo de inmunoglobulina de que se trate, en tanto que el tiempo necesario para que disminuyan las inmunoglobulinas hasta cifras que ya no protegen, depende de su concentración inicial (fig. 5) (18,20).

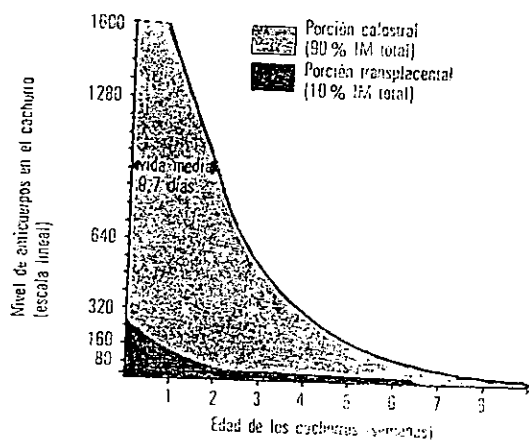
En la infección por parvovirus, los títulos de anticuerpos precalostrales son relativamente uniformes para compañeros de camada. Sin embargo, se presenta una variación potencial mayor en la fracción calostrale de anticuerpos en función del volumen de calostro ingerido por cada cachorro (20).

A medida que tiene lugar la absorción intestinal, los recién nacidos presentan una proteinuria. Esta se debe a la absorción desde el intestino de proteínas del tipo de la lactoglobulina beta y de polipéptidos, que son lo suficientemente pequeños para ser eliminados en orina. Esta proteinuria concluye espontáneamente al terminar la absorción intestinal de estas sustancias (18).

Las secreciones de la glándula mamaria cambian poco a poco de calostro a leche. En la perra, ésta última es rica en IgA. En las primeras semanas de vida, cuando la digestión proteolítica es escasa ésta inmunoglobulina se encuentra a lo largo del intestino, así como en la materia fecal de los animales jóvenes. La IgA se encuentra continuamente en los intestinos de los animales recién nacidos y es el factor de protección más importante contra las infecciones entéricas (11,18).

FIGURA 5

CAIDA DE LA INMUNIDAD MATERNA:
TITULO INHIBICION DE HEMOAGLUTINACION (IH)
INICIAL 2.560



Se ha calculado que los cachorros reciben aproximadamente el 90% de su inmunidad materna a través del calostro; mientras la transferencia a través de la placenta supone un 10% de los anticuerpos pasivos totales. El cachorro tiene poco después del nacimiento un nivel de anticuerpos séricos igual al 50% del de su madre. Esta inmunidad materna comienza a declinar exponencialmente con una vida media aproximada de 10 días, lo que significa que el título de anticuerpos baja en un 50% cada 10 días.

TITULOS UTILIZADOS

McCandlish 1981.

11. FRACASO DE LA TRANSFERENCIA PASIVA

El fracaso de la transferencia pasiva de inmunoglobulinas es un serio problema. Una inadecuada protección pasiva con anticuerpos puede estar ocasionada por varios mecanismos: 1) que las crías no mamen adecuadas cantidades de calostro, debido a debilidad de la madre por haber tenido una gran camada o que no sea cooperativa para alimentar a sus crías; 2) cantidades inadecuadas de inmunoglobulinas en el calostro de la madre, lo que es frecuente en hembras primerizas; ó 3) un cierre prematuro del epitelio intestinal (18).

12. INMUNIDAD INESPECIFICA

(MECANISMOS INESPECIFICOS O DE RESISTENCIA)

Los mecanismos llamados inespecíficos o de resistencia se caracterizan por ser espontáneos, es decir, contrario a inducido y sin memoria (18).

En un plano general, se pueden señalar diferencias en susceptibilidad a infecciones por parvovirus canino asociadas a diversos factores que incluyen los siguientes:

a) **RAZA O GENETICA**- Todas las razas de perros son susceptibles a la infección con parvovirus canino, y la enfermedad severa y muerte pueden ocurrir en cualquier perro infectado con éste virus; sin embargo, estudios realizados han demostrado que la enfermedad severa con una alta mortalidad ocurre con mayor frecuencia en unas razas que en otras: Rottweilers y Doberman pinscher parecen ser más gravemente afectados por el parvovirus canino-2 que otras razas, las razones son desconocidas, aunque se piensa que factores genéticos pudieran ser los responsables (17,18).

b) **EDAD**- En términos generales, las crías son más susceptibles a procesos neumónicos, diarreicos y septicémicos que los adultos (17,18).

Como ya se mencionó, las células blanco para la enteritis por parvovirus canino son las criptas celulares de intestino delgado. Las criptas normalmente tienen un elevado índice mitótico y es aún más rápido su crecimiento en cachorros, por lo tanto el parvovirus canino se puede replicar más eficientemente en perros jóvenes, lo que puede ser causa de severas enfermedades. La severidad de la enfermedad clínica ha mostrado correlación con el grado de replicación del parvovirus canino. En forma adicional a la alta actividad mitótica de las criptas celulares en intestino delgado, los parásitos intestinales en cachorros favorecen la severidad de la infección (18,20).

El sistema inmune y otras defensas del hospedador no están totalmente desarrolladas en cachorros. En estado embrionario (aproximadamente a la 6a. semana de gestación), los cachorros responden inmunológicamente a ciertos antígenos, pero la magnitud de su respuesta inmune no se aproxima a la de los adultos hasta los 3 meses de edad. El sistema inmune inmaduro de los cachorros los hace más susceptibles a las severas consecuencias de infección por parvovirus canino, por ser incapaces de responder eficientemente y de suprimir la replicación viral. Se ha demostrado que el cese de la replicación viral coincide con la elevación de la respuesta inmune (17,18).

La vacunación de cachorros de menos de 4 semanas de edad, puede estimular a los linfocitos T supresores y prolongar la respuesta del sistema inmune inmaduro (18,20)-

La infección de cachorros con parvovirus canino puede resultar en una muerte aguda causada por miocarditis; como ya fué mencionado, el miocardio de los cachorros tiene un elevado índice mitótico debido al rápido crecimiento y cambios en la presión dinámica que ocurre en el corazón, asociados con el cierre del forámen oval aproximadamente a la 6 semanas de edad (18).

c) INDIVIDUO- En una población de caninos que incluya individuos de la misma raza, edad y sexo pueden presentarse diferencias en susceptibilidad a la infección por parvovirus canino tipo 2, las cuales están gobernadas por factores genéticos (poco definidos en detalle), ambientales y de manejo que inciden sobre el estado general de salud de los animales (11,20).

d) ESTRES- Es comúnmente conocido que el estrés aumenta la susceptibilidad a infecciones y aumenta también la severidad de las enfermedades. Nutrición inadecuada, infecciones concurrentes con virus, bacterias, parásitos, extremas temperaturas ambientales y malas condiciones higiénicas, son factores que contribuyen al estrés (17,18).

13. MECANISMOS DE DEFENSA NO INMUNOLOGICOS

13.1. INTERFERENCIA E INTERFERONES

Es probable que el más importante de los mecanismos antivirales no inmunológicos sea la interferencia. Se le llama así a la inhibición de la replicación viral debida a la presencia de otros virus. Una causa de ésta inhibición es la producción de interferones. Éstos son liberados por las células infectadas por el virus, unas pocas horas después de la invasión por este último (11,20).

La producción de los interferones se lleva a cabo por la cooperación entre el material genético del parvovirus canino tipo 2 y los ribosomas de las células huésped, que produce el cese de la represión de la parte del DNA de las células "blanco" que codifica la producción de interferón (18).

Esta sustancia se libera desde las células infectadas, y se une a los receptores de otras células vecinas, a las que estimula para que sinteticen 2 compuestos; una molécula llamada 2-5A y una cinasa de proteína. 2-5A es un trinucleótido de adenina, que activa una edonucleasa, la cual destruye el RNA mensajero que se utiliza para la síntesis de proteínas del parvovirus canino. La cinasa de proteína actúa sobre el RNA de doble filamento, para evitar que se alargue, e inhibe también la síntesis de proteínas del parvovirus canino tipo 2 (11,20).

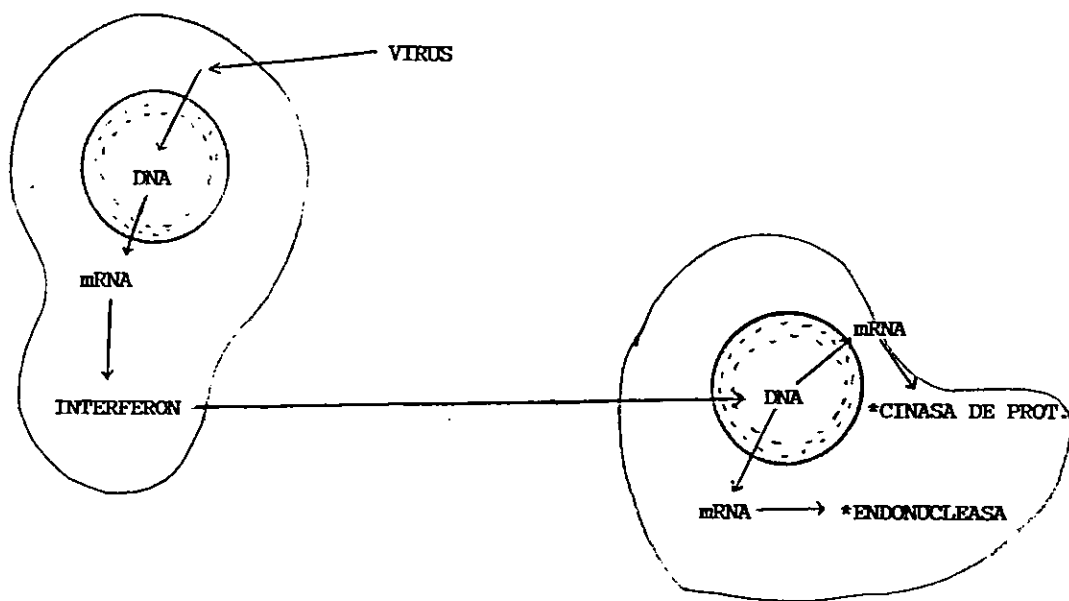
La capacidad de las células para producir interferón es variable. Los leucocitos infectados por el parvovirus canino tipo 2, en especial los macrófagos y linfocitos producen interferones alfa; los fibroblastos fabrican interferón beta, y los linfocitos T estimulados por los antígenos del parvovirus canino son la fuente más importante de interferón gamma. Los interferones pueden influir sobre las actividades de los linfocitos T y B, los macrófagos y las células NK. En general se puede decir que aumentan las actividades protectoras de dichas células, y promueven la inmunidad antiviral (fig. 6) (18).

13.2. COMPLEMENTO

Puede considerarse que el sistema del complemento está compuesto de 3 vías distintas en sus reacciones. Dos de esas vías son "métodos" alternativos

FIGURA 6

Esquema simplificado del mecanismo que induce la producción del interferón y maneras en que ésta sustancia actúa para proteger a las células de la infección viral.



*ANTIVIRAL PROTEINAS

TITULOS UTILIZADOS

TIZARD 1990.

para la activación del tercer componente de la cascada. La tercera vía llamada también terminal, no es una verdadera reacción en cascada, sino una serie de agregaciones por las cuales, se origina un complejo capaz de lesionar las membranas a partir del tercer componente activado (18,26).

13.3. VIA CLASICA DE LA ACTIVACION DE C3

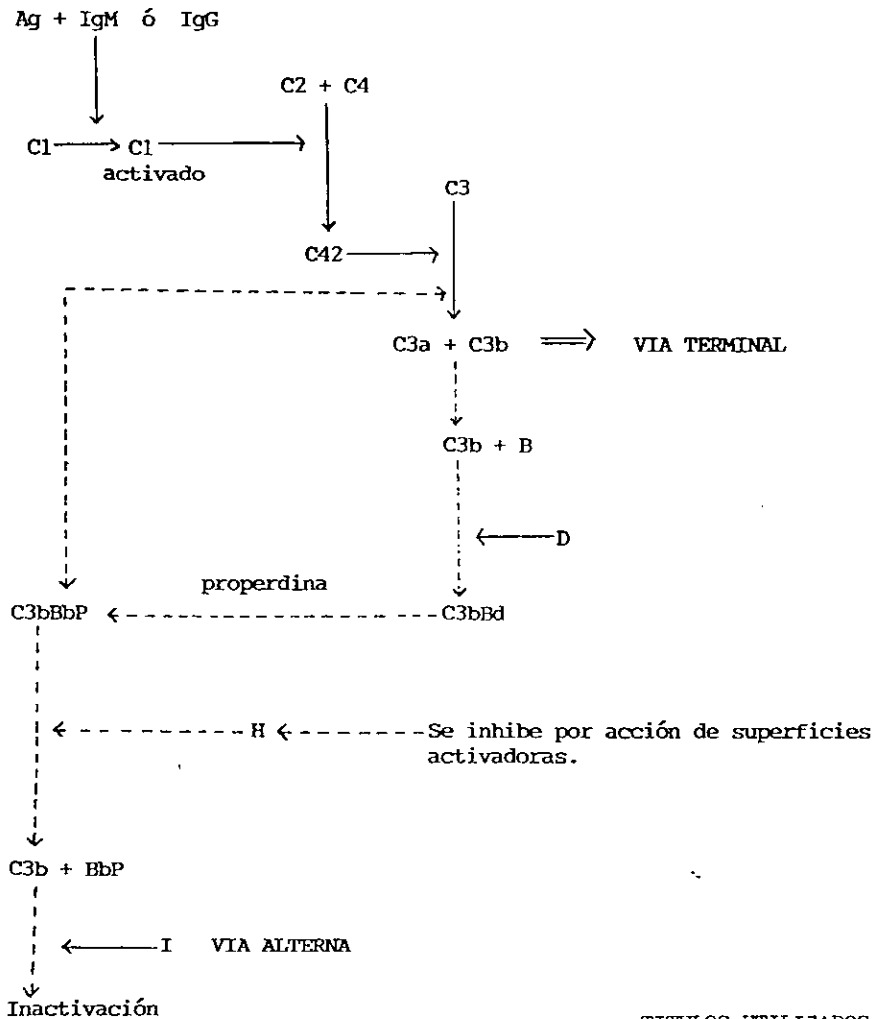
Ver (fig.7), ésta vía se inicia por la interacción entre PVC y anticuerpo sobre la membrana celular. El proceso se inicia al combinarse el antígeno, sea con una molécula IgM, o con 2 moléculas de IgG cercanas entre sí. Los lugares activos de las moléculas de inmunoglobulinas, ubicados en la región Fc y expuestos por la combinación del parvovirus canino, se unen al primer componente del complemento (C1) y lo activan. Este componente del sistema es un complejo trimolecular, formado por 3 subcomponentes (C1q, C1r y C1s). La unión de C1q a la inmunoglobulina activa a C1r. Cuando éste ultimo factor se activa, extrae un fragmento de C1s, de manera que ésta ultima sustancia desarrolla actividad proteolítica. los sustratos naturales de C1s activados son los componentes del sistema llamado C4 y C2. C1s actúa sobre ambas moléculas y genera una enzima llamada C42. Ésta es una proteasa que se une a las superficies celulares y actúa sobre el siguiente componente C3, para fraccionarlo en 2 fragmentos llamados C3a y C3b. Una molécula de C42 (que recibe también el nombre de convertasa de C3) actúa sobre varios cientos de moléculas de C3 y produce el efecto ya descrito, lo cual da lugar a una cantidad relativamente grande de C3b depositados sobre la superficie del parvovirus canino (11,18).

13.4. VIA ALTERNA DE LA ACTIVACION DE C3

La vía alterna (cuyos factores se nombran con las letras del alfabeto B, D, P, etc.) es un mecanismo por el que se origina actividad de convertasa de C3 aunque falten anticuerpos. En el plasma normal, C3 se fracciona en forma lenta, continua y espontánea, para dar C3a y C3b (fig.7). El C3b así formado se adhiere a las superficies celulares, en las que une al factor B. Este complejo C3Bb es dividido por una enzima D, para formar C3bBb; éste actúa como convertasa de C3, pero es muy inestable y en consecuencia debe estabilizarse

FIGURA 7

vías de la cascada del C'; las flechas con línea llena indican la vía clásica y las de línea punteada, la alterna.



TITULOS UTILIZADOS
TIZARD 1990.

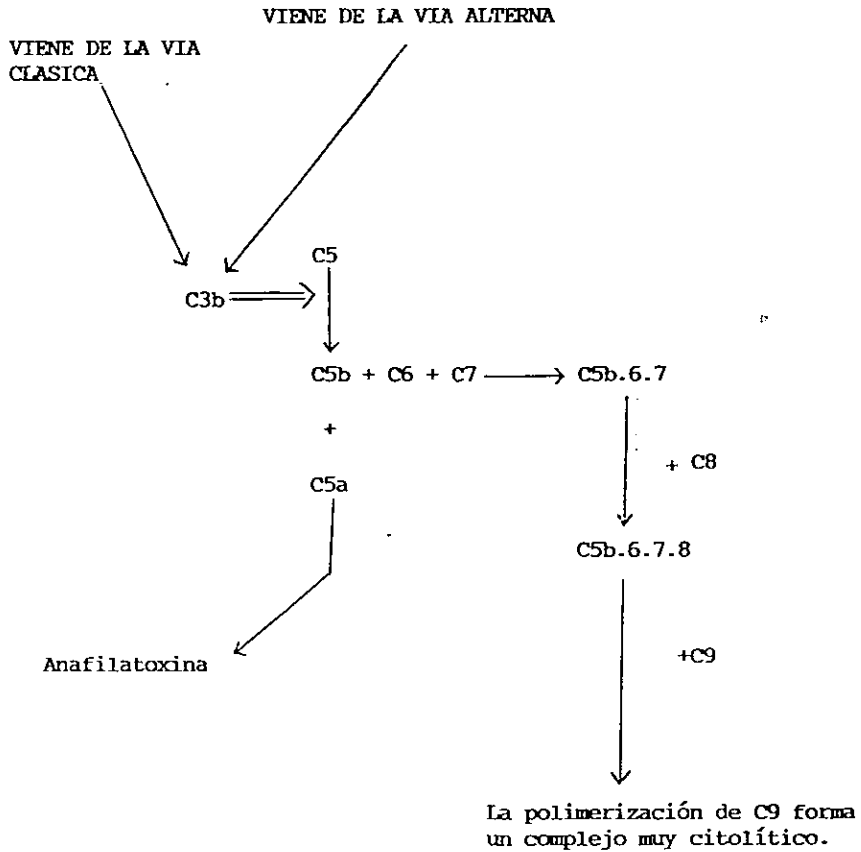
uniéndose a un factor P, que también recibe el nombre de properdina, para formar C3bBbP. Sin embargo en el suero normal hay 2 factores inhibidores, llamados H e I. El factor H divide al complejo C3bBbP en C3b y BbP. Luego el factor I inactiva a C3b. De ésta manera, en condiciones normales, la convertasa de C3 de la vía alterna es destruída tan pronto como se forma (11,26).

13.5. VIA TERMINAL DEL COMPLEMENTO

La etapa final de la vía del complemento se diferencia de los procesos que intervienen en la producción de las 2 convertasas de C3 en que en rigor no se trata de una reacción en cadena. Aparte de la activación enzimática de C5, la vía terminal implica la agregación de componentes del complemento que dejan de estar en solución y forman un gran complejo macromolecular que se une a las superficies celulares. Así, C3b actúa sobre C5 y los divide en C5a y C5b, luego se forma un complejo estable C5b67, por la agregación de C5b, C6 y C7. De modo que C8 puede unirse a éste complejo y formar una estructura con ciertas propiedades que le permiten lesionar las membranas. El complejo C5b678 también dá el estímulo para la polimerización de C9. Al suceder ésto, de 12 - 15 moléculas de este último factor se unen y forman una estructura tubular que se inserta en las membranas tubulares. Se cree que la lisis celular ocurre debido al escape del contenido celular através del canal central del C9 polimerizado. C9 es un miembro de una clase de proteínas llamadas perforinas. Es probable que sean perforinas similares las que intervienen en la destrucción de las células "blanco" por los linfocitos T citolíticos y por las células NK. Estos complejos tubulares polimerizados reciben el nombre de poliperforinas (fig. 8) (11,15).

FIGURA 8

VIA TERMINAL DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO



TITULOS UTILIZADOS

TIZARD 1990.

14. CONSECUENCIAS BIOLOGICAS DE LA ACTIVACION DEL COMPLEMENTO

14.1. ADHERENCIA CELULAR

Muchas células tienen receptores para los componentes del complemento, los cuales son llamados CR1, CR2, y así sucesivamente; el más importante es CR1; éste, se encuentra en los neutrófilos, macrófagos, plaquetas y linfocitos B, lugares en los que puede unirse con fuerza al C3b y débilmente al C4b. Las partículas cubiertas con C3b se unen luego a esas células mediante adherencia inmunitaria (24).

Los receptores CR2 se encuentran en algunos linfocitos B y en los neutrófilos. Se unen a los productos de lisis de C3. Monocitos, linfocitos B, neutrófilos y algunas células "nulas" tienen un receptor para C1q, en tanto que los linfocitos B también tienen un receptor para el factor H (11,24).

14.2. OPSONIZACION

Por tener receptores Lc y también C3, las células fagocíticas se unen tanto a los anticuerpos como a las partículas cubiertas de complemento. Si, por alguna razón, las partículas no pueden ser ingeridas, entonces los neutrófilos son inducidos a segregar sus enzimas lisosómicas en los tejidos que los rodean. Estas enzimas causan lesión tisular y activan a C3 y C5. Si las partículas cubiertas de complemento (C') se unen a las plaquetas, éstas últimas son inducidas a segregar aminas vasoactivas como histamina y serotonina (11,18).

14.3. REGULACION INMUNITARIA

Los linfocitos B tienen receptores CR1, cosa que no sucede en los T. Es probable que aquellos participen en la regulación de la respuesta inmunitaria. Así, la disminución del complemento (C') retrasa la respuesta de anticuerpos, evita el desplazamiento de la producción de IgG a la de IgM, e impide la formación de centros germinales y de la memoria inmunológica, no obstante, las acciones del complemento son complejas, debido a que C3a tiene efectos inmunosupresores, bloquea las actividades de las células T colaboradoras y de

los linfocitos T citotóxicos. Por el contrario, C5a estimula la secreción de IL-1 y por ésta razón aumenta la proliferación, tanto de los linfocitos B como de los T, así como la actividad de los linfocitos T citotóxicos (11,26).

14.4. QUIMIOTAXIS MEDIADA POR EL COMPLEMENTO

Al activarse las cascadas del complemento, se originan potentes agentes quimiotácticos, como C5a, C5b67 y Bb. Éstos no tienen propiedades idénticas. Así, C5b67 sólo es quimiotáctico para los neutrófilos y los eosinófilos, en tanto que C5a atrae a esas mismas células, y también a los macrófagos y basófilos (11,18).

14.5. INFLAMACION MEDIADA POR EL COMPLEMENTO

La contribución mas importante del sistema complemento al proceso inflamatorio consiste en atraer leucocitos hacia los lugares de activación del complemento. Sin embargo, enzimas proteolíticas, del tipo del plasminógeno, que se liberan de neutrófilos o macrófagos a medida que estas células ingieren partículas, también pueden activar a C1, o a C3, y de esta manera intensificar en forma importante el proceso. Las anafilatoxinas C3a y C5a aumentan el proceso inflamatorio al promover la liberación de factores vasoactivos por las células cebadas y plaquetas. La aglutinación plaquetaria inducida por C3b también es una fuente de mediadores de la inflamación (11,24,26).

15. INMUNIDAD ESPECIFICA

15.1. INMUNIDAD HUMORAL

El mediador de la inmunidad hacia el parvovirus canino tipo 2 no ha sido rigurosamente establecido, pero se cree que la inmunidad humoral es el principal determinante de resistencia. En general, hay una correlación directa entre los títulos de anticuerpos séricos y la resistencia a la infección. Los anticuerpos adquiridos pasivamente tanto derivados de la madre como del suero inmune, son completamente protectores. Un fenómeno similar ha sido reportado con respecto a la inmunidad hacia la infección por parvovirus felino (PVF) en los gatos (11,24,26).

El/los mecanismo(s) preciso(s) por los cuales los anticuerpos séricos evitan la infección se desconocen. Los parvovirus se diseminan primariamente por lisis celular y liberación extracelular. Presumiblemente, niveles suficientes de anticuerpos humorales interrumpen la liberación de parvovirus canino tipo 2 de células infectadas a no infectadas. Títulos muy altos parecen bloquear por completo en inicio de la infección. En presencia de niveles bajos de anticuerpos humorales la infección localizada puede ocurrir, pero la viremia y la enfermedad generalizada no (24,26).

La inmunidad humoral es aquella mediante la cual se logra la producción de anticuerpos o inmunoglobulinas específicas contra un antígeno -en éste caso el parvovirus canino tipo 2- (26).

La inmunidad humoral involucra moléculas de inmunoglobulinas biológicamente activas que se encuentran en el suero y otros fluidos corporales. Las moléculas de inmunoglobulinas (anticuerpos) son producidas por linfocitos B después de la interacción con el parvovirus canino tipo 2, y son específicas para éste (26).

Las inmunoglobulinas están divididas en 5 clases de isotipos: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. En el perro, la presencia de IgE, IgM e IgA y varias subclases de IgG han sido bien caracterizadas. Precencialmente la IgD es descrita solo en ratones y seres humanos. Otra actividad biológica que no sea la unión al antígeno varía dependiendo del tipo de inmunoglobulina. Por ejemplo, IgM e IgG pueden interactuar con componentes del complemento para causar lisis celular, mientras que IgA e IgE no pueden hacerlo (18,26).

15.1.1. ANTICUERPOS SECRETORES

La importancia de los anticuerpos secretores en el tracto intestinal no se conoce, únicamente ha sido reportada preliminarmente en un estudio. Rice y colaboradores, examinaron niveles de coproanticuerpos en perros infectados con PVC-2 por vía natural. Encontraron que los niveles de coproanticuerpos estaban relacionados de manera inversa a la cantidad de virus en las excretas (como los determinados por HA), ya que los títulos de HA fecal eran menores en perros que habían sobrevivido a la infección que en aquellos que habían sucumbido. Hubo una correlación significativa entre el incremento en la posibilidad de sobrevivencia y cantidades elevadas de anticuerpos, pero no de anticuerpos séricos, durante la enfermedad clínica. Los autores concluyen que estos datos sugieren que la inmunidad intestinal local es mas importante que la inmunidad humoral en el desarrollo de la resistencia inmunológica a la gastroenteritis por parvovirus canino tipo 2. Sin embargo, ésta conclusión no ofrece garantías, ya que la inmunidad a la infección por parvovirus canino tipo 2 no fué probada. Los datos concuerdan con aquellos de Meunier, en que el temprano y rápido inicio de la producción de anticuerpos está correlacionada con la reducción en la severidad de la enfermedad y con mejores oportunidades de sobrevivencia. Estudios realizados por Nara y colaboradores demostraron que hay una vigorosa respuesta de IgG e IgM secretora a la infección por parvovirus canino tipo 2, y especularon que los anticuerpos secretores pueden tener un papel crítico en la eliminación del virus del hospedador (11,18,26).

El papel de la inmunidad local en la prevención de la enfermedad no ha sido evaluado directamente. Puede ser de menor importancia, ya que el epitelio intestinal parece ser infectado solo de modo secundario; los anticuerpos transmitidos pasivamente pueden evitar la infección y los niveles detectables de coproanticuerpos persisten únicamente 2 semanas después de la infección. De igual manera, las vacunas con virus inactivados, que típicamente estimulan algunos anticuerpos secretores son protectoras (18,24).

Los títulos de anticuerpos séricos permanecen elevados en perros recuperados por al menos 20 meses sugiriendo una estimulación continua antigénica. Se conocen otros parvovirus que persisten por largos períodos de

tiempo en sus respectivos hospederos. En roedores, la persistencia de títulos elevados de anticuerpos parece ser el resultado de la persistencia del virus; H-1 fué recuperado del hígado de hamsters infectados 3 años después de la infección inicial. El virus de la panleucopenia felina, fué recuperado de riñones de gatos infectados neonatalmente 40 días después de la infección. Aunque las infecciones latentes en perros han sido postuladas por muchos autores y las respuestas serológicas sugieren que éstas ocurren, no hay evidencia directa de infección persistente en perros hasta el momento (26).

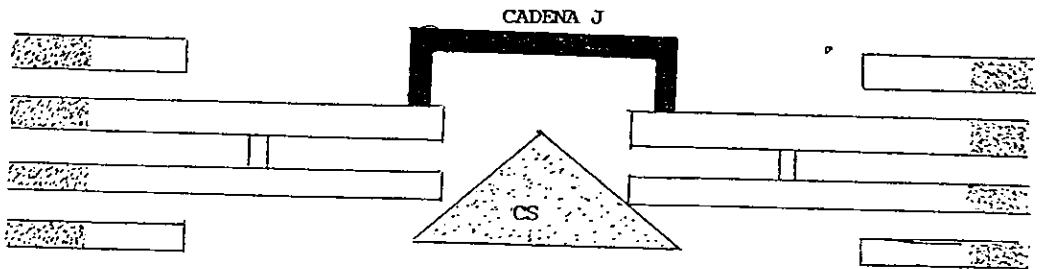
15.1.2. INMUNOGLOBULINAS SECRETORAS

Se ha pensado que las células plasmáticas intestinales secretan una mezcla de IgA monomérica y dimérica: las inmunoglobulinas secretoras dominantes. La inmunoglobulina tipo A, constituye aproximadamente del 10 al 20% de los anticuerpos séricos, donde existe como inmunoglobulina monomérica, con 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras. Se piensa que la mayoría de IgA sérica tiene su origen en el tejido linfoide intestinal. Las células secretoras de IgA pueden migrar del intestino a los órganos linfoides secundarios. De igual manera, la IgA secretada dentro del intersticio intestinal puede ganar acceso a los linfáticos y unirse a la linfa mesentérica. Más del 80% de la IgA en ducto torácico tiene su origen en las células plasmáticas que residen en la lámina propia intestinal. En secreciones del tracto respiratorio, intestinal, lágrimas y saliva, la IgA secretora es un dímero: 2 moléculas de IgA y una cadena Y (PM=15,000) (fig.9) (18).

La IgA dimérica es transportada desde el espacio intersticial al lumen intestinal por unión al componente secretor. El componente secretor, una glicoproteína de 48,000 a 80,000 daltons, es sintetizada dentro de las células epiteliales columnares que revisten el lumen intestinal. Está presente sobre la membrana de las células epiteliales donde funciona como receptor para la IgA dimérica, el enlace es no covalente, y se transporta através de las células epiteliales al lumen intestinal (fig.10). Después del enlace inicial, el componente secretor se asocia más fuertemente con la IgA dimérica por medio de enlaces disulfuro. Una vez dentro del lumen intestinal, el componente secretor protege a la IgA dimérica de enzimas proteolíticas y condiciones de pH que pudieran desnaturalizarla (11,18).

FIGURA 9

IgA secretora dimérica. La IgA secretora dimérica (peso molecular= 390,000) está compuesta de 2 monómeros de IgA unidos por una cadena J y un componente secretor, una proteína de 71,000 daltons.

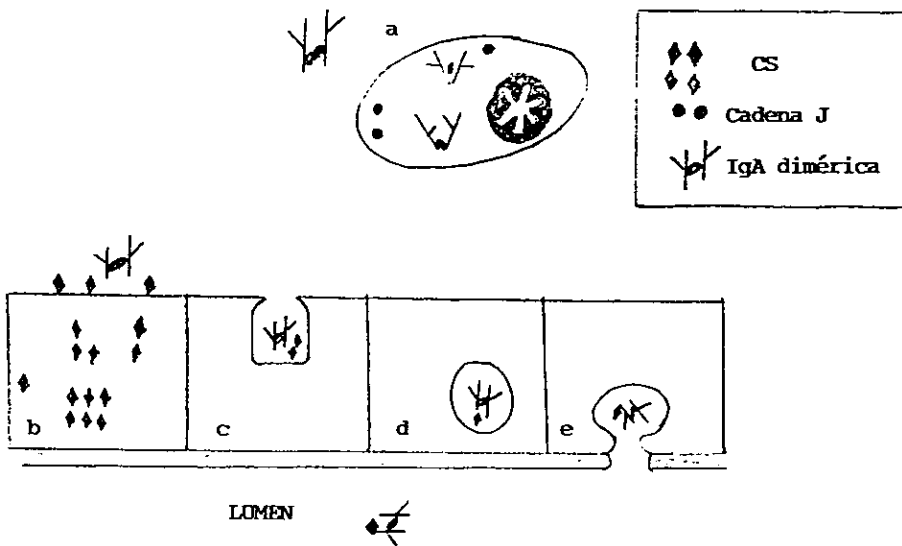


TITULOS UTILIZADOS

LAUREL 1990.

FIGURA 10

La IgA es producida en las células plasmáticas de GALT; los dímeros son secretados (a). El componente secretor (CS), sintetizado por células epiteliales intestinales es desplegado sobre la membrana celular como receptor para la IgA (b). El complejo IgA-CS es tomado dentro (c) y a través de la célula (d) en vacuolas y liberado posteriormente al lumen intestinal.



TITULOS UTILIZADOS

LAUREL 1990.

Se ha establecido recientemente que la IgA dimérica es transportada del plasma a la bilis en varias especies. El componente secretor, sintetizado dentro del hepatocito, se une a la IgA en el espacio de Disse y por endocitosis es acarreado através del hepatocito al canalículo biliar. Este mecanismo prece ser específico de especie. En la rata, donde éste mecanismo ha sido bien estudiado, hay una concentración tal del IgA en la bilis que está 10 veces más concentrada que la IgA de plasma. Los perros tienen una elevada concentración de IgA en la bilis pero el origen de ésta parece provenir más de la síntesis local que del transporte desde el plasma (11,24,26).

Aunque la principal inmunoglobulina secretora es la IgA, hay evidencia de que la IgM puede actuar también como anticuerpo secretor. Los estudios de inmunofluorescencia han demostrado que del 80 al 90% de las células que contienen inmunoglobulinas producen IgA, y más del 17% de las células restantes producen IgM. El componente secretor tiene una fuerte afinidad no covalente por IgM, probablemente debida a la presencia de la cadena J. El transporte de IgM a través de las células glandulares ocurre a pesar de su gran tamaño. La estabilización del complejo IgM-componente secretor es menos eficiente para IgM que para IgA (11,18).

15.1.3. FUNCIÓN BIOLÓGICA DEL SISTEMA INMUNE SECRETOR

Las propiedades biológicas de IgA son especialmente diferentes de las otras inmunoglobulinas. A diferencia de la IgG e IgM, ésta no puede fijar complemento por la vía clásica. Aunque la IgA tiene la capacidad de fijar complemento por la vía alterna, aún no está claro si éste mecanismo tiene algún papel en las secreciones, ya que no se ha encontrado que pudiera haber cantidades suficientes de componentes de complemento disponibles. Así pues, la muerte de células infectadas por el parvovirus canino mediante lisis mediada por complemento no entra dentro de los efectos protectores de la IgA. Sin embargo está bien establecido que el papel de la IgA en la resistencia a enfermedades es la neutralización viral. La presencia de IgA específica de parvovirus canino dentro del lumen intestinal evita la multiplicación local del virus. Dado que la patogenia del parvovirus canino tipo 2 involucra la diseminación sistémica del virus posterior a la replicación local, la presencia de IgA secretora aborta la infección en el sitio de entrada (11,24).

La absorción de macromoléculas del lumen intestinal puede verse afectada por la presencia de anticuerpos secretores. Una teoría sostiene que los complejos de macromoléculas provenientes de los alimentos e IgA son demasiado grandes para su absorción a través de la mucosa intestinal. Posteriormente son degradados en el lumen y no proporcionan estímulo antigénico adicional. Los pacientes deficientes en IgA son evidencia de esta teoría, porque se ha demostrado que producen cantidades anormales de anticuerpos específicos para antígenos derivados de alimentos, como las proteínas de la leche. Presumiblemente éste es porque no hay IgA en el lumen para remover las moléculas proteicas de la leche antes de que sean absorbidas dentro de un área inmunoreactiva (11,26).

Anticuerpos secretores de inmunoglobulinas clase A (IgA) aparecen en el tracto intestinal y en heces por el día 4 después de la infección con parvovirus canino, y se sabe que esto interviene en la severidad de la enfermedad y la duración de la "muda" del virus (11,18).

Se ha encontrado que algunas perras desarrollan elevados títulos de anticuerpos humorales, pero tienen muy pocos o carecen de anticuerpos secretores en el lumen intestinal. Se ha postulado que es más fácil que éstos perros tengan un curso severo de la enfermedad y se prolongue la "muda" del virus. Esto podría explicar el período de "muda" del parvovirus canino que es por un mes o más en algunos perros. La ausencia de anticuerpos secretores en el intestino, puede o no representar disfunción inmune o inmunosupresión específica por parvovirus canino (18,29).

Sin embargo de cualquier modo el saber que la mayoría de los perros desarrollan altos títulos de anticuerpos humorales durante el curso de la enfermedad, sugiere que el parvovirus canino puede no ser tan inmunosupresivo como se le ha asumido (18).

Estudios realizados en laboratorios han indicado que el parvovirus canino virulento no afecta la respuesta a otros anticuerpos humorales como vacunas de distemper MLV (18).

Inmunológicamente hablando los perros enfermos no responden tan favorablemente como los perros sanos. Esto podría explicar el ligero retraso de la respuesta de anticuerpos a parvovirus canino reportado en perros sintomáticos comparado con perros asintomáticos (18,29).

15.1.4. REACCION ANTIGENO-ANTICUERPO

Debido a que la cápside del parvovirus canino tipo 2 es proteínica, es también por tanto antigénica. Los anticuerpos pueden destruir al parvovirus canino o evitar la infección de las células de muchas maneras. La combinación del anticuerpo y el parvovirus canino no tiene que ser viricida en sí misma, ya que la destrucción de los complejos del virus con el anticuerpo puede provocar liberación de virus infecciosos. Sin embargo, los anticuerpos pueden evitar la invasión celular bloqueando la adsorción del parvovirus canino cubierto en sus células "blanco", al estimular la fagocitosis del PVC-2 por los macrófagos, iniciando una virólisis en que participa el complemento, o produciendo cúmulos de virus, que disminuyen la cantidad de unidades infectantes disponibles para la invasión celular. Así los anticuerpos circulantes pueden ser capaces de neutralizar al parvovirus canino tipo 2. Desde luego, ésta capacidad se limita a las zonas a las que llega el anticuerpo (11,18).

Los anticuerpos además de ser activos contra la cubierta de proteínas de los virus libres, también actúa contra las células que expresan, en su superficie, el antígeno del PVC-2, y hasta pueden destruirlas. La destrucción de dichas células se lleva a cabo, no solo por medio de una citólisis en que participa el complemento, sino también por las actividades de citotoxicidad mediada por células que dependen de los anticuerpos (ADCC). Entre éstas células citotóxicas están linfocitos, macrófagos y neutrófilos que tengan receptores Fc, através de los cuales pueden unirse a las células "blanco" cubiertas de anticuerpos (18).

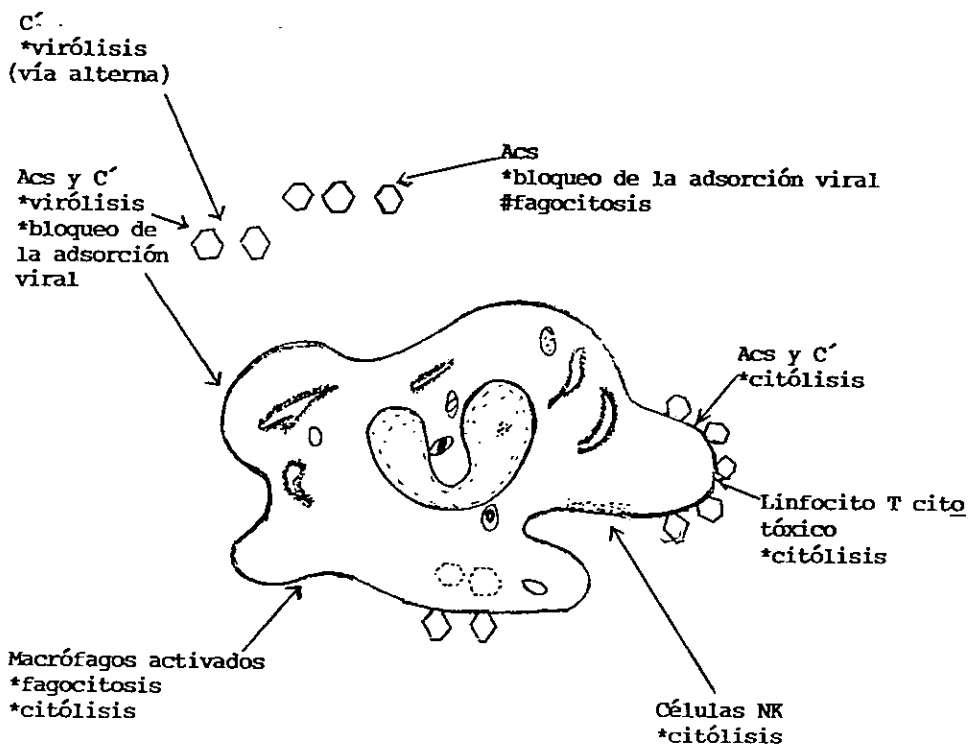
Las inmunoglobulinas que participan en la neutralización del parvovirus canino son IgG e IgM en el suero, e IgA en las secreciones. Es posible que también IgE tenga un papel protector, ya que los seres humanos con una deficiencia selectiva de ésta inmunoglobulina tienen un aumento en la susceptibilidad a las infecciones respiratorias (fig. 11) (11).

15.2. INMUNIDAD CELULAR

En el ambiente de órganos linfoides primarios, tales como el timo y la bolsa de fabricio, las células precursoras de la médula ósea se convierten en

FIGURA 11

Manera en que el sistema inmunitario puede proteger al organismo contra el parvovirus canino.



Acs = anticuerpos
C' = complemento

TITULOS UTILIZADOS

TIZARD 1990.

las células T (timo) o células B (bursa). Estos linfocitos T y B circulan posteriormente a los órganos linfoides secundarios (bazo, nódulos linfáticos, placas de peyer y amígdalas) donde residen en áreas dependientes de linfocitos T o B. Los linfocitos B forman folículos linfoides dentro de la corteza del nódulo linfático y en la amígdala y lámina propia del intestino. Después del contacto con una molécula extraña (antígeno), algunas de estas células son estimuladas para efectuar blastogénesis, formando un centro activo germinal. Los linfocitos no son estacionarios, subsecuentemente están realizando un ciclo complejo de recirculación en los sistemas vasculares sanguíneo y linfático. En seres humanos y ratones aproximadamente 70% de los linfocitos circulantes en sangre son células T, 20% células B y 10% células nulas (que no tienen marcador). La falta de disposición de buenos reactivos para el reconocimiento de células T en especies domésticas ha dado como resultado una variabilidad de cifras. En general, el porcentaje de células T en especies domésticas es menor del 70% y el porcentaje de células nulas es mayor del 10%, con variación considerable (11).

La inmunidad celular consiste en una serie de eventos inmunológicos, mediados todos ellos por linfocitos T. Las manifestaciones de esta respuesta son de 2 tipos: Destrucción de células infectadas o alteradas, fenómeno también denominado citotoxicidad celular y producción y secreción de una serie de factores solubles denominados linfocinas con funciones biológicas particulares (18,29).

15.3. CITOTOXICIDAD CELULAR

Con este nombre se describen una serie de mecanismos que conducen a la destrucción de células que presentan el antígeno del PVC-2, el cual es desconocido para el sistema inmune. A estas células se les conoce como "células blanco" (18).

Como requisito para la replicación viral, el parvovirus canino debe infectar células utilizando de éstas los mecanismos de síntesis proteica para poder producir así sus componentes virales. Como consecuencia de la infección, quedarán antígenos virales en la membrana citoplasmática celular; los cuales son desconocidos para el sistema inmune con la consecuente respuesta (18).

Si bien los anticuerpos séricos son capaces de neutralizar a los virus, es probable que los mecanismos inmunitarios mediados por células sean los más

importantes, en términos generales, para el control del parvovirus canino. Esto puede verse con facilidad en los seres humanos que no son capaces de desarrollar respuestas en que participen los anticuerpos (agammaglobulinemia de tipo Bruton). Estos individuos sufren infecciones bacterianas recurrentes y graves, pero suelen responder de manera normal a la vacunación antivariólica, y se recuperan de paperas, sarampión, vricela, poliomielitis e influenza. Por el contrario, los seres humanos que presentan una deficiencia congénita de sus respuestas inmunitarias mediadas por células (aplasia tímica) suelen ser resistentes a las infecciones bacterianas, pero muy susceptibles a las enfermedades virales y pueden morir de viruela, vacuana generalizada, si se les administra vacunación antivariólica. A pesar de esto es probable que los anticuerpos y la respuesta inmunitaria mediada por células trabajen en conjunto en la enfermedad del parvovirus canino, y mientras los anticuerpos eliminan a los virus circulantes, los sistemas de inmunidad celular se ocupan de eliminar a las células infectadas (11).

Los antígenos del parvovirus canino pueden expresarse sobre la superficie de las células infectadas bastante antes de que los virus tengan descendientes. Estos nuevos antígenos no solo se encuentran en las células invadidas por las partículas del virus, sino también en las células de tumores inducidas por el PVC-2, en las que los virus pueden codificar los antígenos tumorales presentes en la superficie celular. Así, las células infectadas por el PVC-2 pueden ser reconocidas como exógenas por el organismo, y eliminarse de la misma manera en que los rechazos de transplante (18).

Si bien los anticuerpos, el complemento, o el proceso de citotoxicidad mediada por células que dependen de los anticuerpos (ADCC) pueden tener importancia en el fenómeno, el más importante de los mecanismos para lograr esta destrucción es la citotoxicidad de los linfocitos T (11).

15.3.1. LINFOCITO T CITOTOXICO

La célula que lleva a cabo la destrucción de las células blanco, denominada célula efectora, es el linfocito T citotóxico. Estos constituyen una subpoblación de linfocitos T que poseen en su membrana receptores específicos para el antígeno (11).

Las células T citotóxicas juegan un papel importante en la defensa contra el parvovirus canino tipo 2 por el reconocimiento y muerte de células infectadas con el antígeno. Estas células T citotóxicas expresan el marcador CD8 y reconocen su blanco através del determinante antigénico MHC clase Y. La muerte requiere del contacto, después del cual la célula blanco desarrolla “agujeros” en la membrana celular por polimerización de moléculas de perforina para crear canales. La disrupción de la estabilidad osmótica ocasiona la muerte celular (18,24).

Ahora bien, existen otros 2 tipos de células con capacidad citotóxica que no se rigen por los principios de la respuesta inmune, (es decir, no son inducibles, ni específicas, ni con memoria). Estas 2 células son las células K y las NK; ambas son consideradas células linfoides ya que morfológicamente son muy similares a los linfocitos, no obstante carecen de los marcadores fenotípicos característicos de linfocitos T o B, por lo que no se les designa con éste nombre (18,29).

15.3.2. CELULAS “K”

Las células K participan en un fenómeno denominado “citotoxicidad celular mediada por anticuerpos”, dicho fenómeno consiste en la unión de las células “nulas” al anticuerpo através de receptores Fc y funcionan como células asesinas utilizando al anticuerpo para proveer especificidad (la célula K posee receptores para la porción Fc de la IgG de manera que ésta molécula sirve como puente entre célula blanco y efectora). Este fenómeno no es exclusivo de las células K, ya que otras células como macrófagos, eosinófilos y plaquetas (todas ellas con receptores para la porción Fc para alguna inmunoglobulina) pueden participar en él (11,18,26).

15.3.3. CELULAS “NK”

Las células NK han sido ampliamente caracterizadas en el ratón y en el humano, y solo recientemente se les ha empezado a estudiar en especies domésticas. En un principio, se creyó que el espectro de acción de este tipo de células se limitaba a células tumorales, sin embargo, en la actualidad se le adscriben ya efectos citotóxicos contra células infectadas con virus (18).

Una propiedad que parece ser compartida por los linfocitos T citotóxicos, las células K y las células NK, es el mecanismo de lisis de la célula blanco. Para todas ellas es requisito un contacto íntimo con la célula blanco que ocasiona la liberación de componentes intracitoplasmáticos con capacidad lítica para la célula blanco (18).

15.3.4. MACROFAGOS

Los macrófagos tienen un papel accesorio en la respuesta inmune a parvovirus canino tipo 2. Como células fagocíticas localizan a las células extrañas (infectadas), engulléndolas en vacuolas citoplasmáticas, y representan una porción antigénica del parvovirus canino sobre su propia membrana celular. Esta expresión antigénica producida por el macrófago facilita la llegada de linfocitos T y B y la inducción de la respuesta inmune. Las células T cooperadoras reconocen el antígeno presentando en asociación con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II sobre la membrana de la célula presentadora del antígeno. La interleucina (IL-1) es entonces liberada por la célula presentadora de antígeno para la activación de linfocitos B y T cooperadores (11,18).

15.3.5. LINFOCINAS

La inmunidad mediada por células involucra la participación de linfocitos derivados del timo y macrófagos. Después del contacto con el parvovirus canino, las células T cooperadoras sensibilizadas son estimuladas para producir una variedad de factores llamados linfocinas. Algunos de éstos factores son interleucinas tales como interleucina 2 que ocasiona la proliferación de células T cooperadoras y por consiguiente facilita las respuestas de las células B y T. Las interleucinas 4 y 5 son factores de diferenciación de células B. Estas asisten a las células B en la activación de la producción del tipo de inmunoglobulina. Otras linfocinas (linfotoxinas) regulan la muerte de células blanco. Otras linfocinas (factor activador de macrófagos, factor de inhibición de macrófagos) activan a los macrófagos para aumentar la muerte del virus y provocar una acumulación de macrófagos en el sitio de inflamación por impedir su motilidad (11,18).

16. EFECTOS DE LA INFECCION POR PARVOVIRUS CANINO EN SANGRE, MEDULA OSEA Y TEJIDO LINFOIDE

a) CAMBIOS EN SANGRE Y MEDULA OSEA:

El cambio hematológico más consistente en infección por parvovirus canino tipo 2 es una ligera linfopenia pasajera, la cual se observa al tercer día después de la exposición oral, aunque en la mayoría de los perros ocurre a los 5 días de la infección. El decremento de la concentración linfocitaria es mas notoria en perros sintomáticos o con afecciones severas, que en los que padecen la infección subclínica (16).

La linfopenia ocurrida por infección de parvovirus canino tipo 2 es de menor duración que la que ocurre después de una infección de displasia, ésta última dura más de 8 semanas y las concentraciones linfocíticas después de una infección con parvovirus canino regresan a sus niveles normales dentro de los primeros 7 días posteriores a la infección, seguido de esto se ha observado una linfocitosis; usualmente por el día 11, la concentración de linfocitos se incrementa, encontrándose linfocitos atípicos en sangre (11).

La médula ósea puede también contener reactivos y linfocitos activados en casos terminales; aunque usualmente no se encuentran cambios en linfocitos (34).

la neutropenia asociada a infección con parvovirus canino tipo 2 usualmente se restringe a perros con enfermedad severa o terminal, generalmente comienza 6 a 7 días después de la infección y coincide con signos de daño intestinal, como una diarrea hemorrágica y restos de mucosa epitelial. la deplesión de granulocitos maduros almacenados en médula ósea también son asociados con enfermedad severa de parvovirus canino (34).

La neutropenia y agotamiento del almacén en médula ósea puede ser el resultado de la acumulación y exudación de neutrófilos a la mucosa intestinal (16).

En infecciones leves por parvovirus canino, la concentración de neutrófilos maduros existentes en la sangre pueden incrementarse, y los inmaduros (bandas) pueden aparecer 5 a 7 días después de la infección. Un decremento estadísticamente significativo en la habilidad bactericida de los neutrófilos ha sido observada durante la segunda semana después de la infección experimental con parvovirus canino, algunos neutrófilos inmaduros y marcados cambios tóxicos en maduros y bandas se observan frecuentemente

en la sangre durante la enfermedad severa por parvovirus canino en infecciones naturales (34).

El efecto del parvovirus canino en neutrófilos precursores en la médula ósea, son inconsistentes. Estos pueden tener un incremento en las células blásticas e hiperplasia de precursores granulocíticos, o pueden ser tóxicos, con cambios degenerativos y deplesi3n de células precursoras (16).

Los cambios t3xicos en los neutr3filos probablemente se reflejan en la p3rdida de la integridad del epitelio de la mucosa, con la subsecuente absorci3n de endotoxinas bacterianas y la entrada de las bacterias al torrente sangu3neo (16).

El parvovirus canino causa leucopenia y raramente induce pancitopenia en perros en ausencia de infecciones concurrentes o parasitismo; 3sto es una disminuci3n en la concentraci3n total de leucocitos, usualmente por una disminuci3n en la concentraci3n de neutr3filos, en perros severamente afectados (11).

la leucopenia y neutropenia pueden ser asociadas con un pobre pron3stico y con la necesidad de un agresivo tratamiento (16).

b) EFECTOS EN TEJIDO LINFOIDE

El desarrollo de lesiones histol3gicas paralelas a la replicaci3n del virus est3 presente. Las lesiones no son detectables en el primer d3a despu3s de la exposici3n oral. En el segundo d3a hay evidencia histol3gica de necrosis dentro de los centros germinales de ganglios linfáticos mesent3ricos, retrofar3ngeos y de am3gdalas. En el tercer d3a, la necrosis linfoide es mas generalizada; la p3rdida de células es evidente en el timo de algunos perros. Algunas células infectadas pueden ser detectadas en los folículos linfoides del tracto intestinal. Sin embargo, las lesiones intestinales o la infecci3n del epitelio no se observan sino hasta el cuarto d3a despu3s de la exposici3n oral (16).

Las lesiones linfoides continúan incrementando su severidad hasta el 7° o 9° d3a despu3s de la exposici3n, tiempo despu3s del cual predomina una actividad regenerativa. Grandes números de células linfoblastoides se observan en los centros germinales de los gánglios linfáticos, gánglios esplénicos y timo. Hay una marcada hiperplasia de las criptas intestinales y restauraci3n parcial de la arquitectura vellosa normal. Algunas células epiteliales infectadas pueden ser detectadas por tinci3n FA (11,16,34).

La atrofia de timo es la mas frecuentemente observada además de los cambios notables en tejidos linfoides, como necrosis subsiguiente a la infección con parvovirus canino tipo 2 (34).

El timo tiende a edematizarse y se produce un agotamiento de timocitos maduros corticales, ésto sucede solamente 2 días después de la infección oral con parvovirus canino tipo 2. también puede llegar a observarse alguna citólisis. (16).

Los cambios progresan a una marcada deplesión de timocitos corticales por el día 5 al 7, ésto es especialmente severo en perros sintomáticos, comparado con perros con infección subclínica. La regeneración del timo durante la recuperación ocurre mas lentamente que la regeneración de otros tejidos linfoides. En algunos perros, el timo aparece normal a los 12-13 días después de la infección, en otros, el timo permanece pequeño e hipocelular algún tiempo, a pesar de la completa repoblación de otros tejidos linfoides (16).

Algunos reportes han indicado que algunos tejidos linfoides filtran al tracto gastrointestinal incluyendo tonsilas, placas de peyer y nódulos linfoides mesentéricos los cuales son selectivamente afectados por parvovirus canino(16).

La citólisis es evidente en nódulos linfoides únicamente dos días después de la infección oral; la necrosis se difunde por los días 4 a 5. El parvovirus canino puede ser aislado de tejidos linfoides o detectado por inmunofluorescencia en éste tiempo, otra vez esto sugiere que la replicación viral local tiene rápida división en linfocitos (33).

El parvovirus canino tipo 2 tiene una particular selección por afectar a centros germinales, la paracorteza (periferia) puede también ser afectada (16).

17. DIAGNOSTICO

17.1. DIAGNOSTICO CLINICO

El diagnóstico en casos fulminantes de parvovirus canino tipo 2 es relativamente fácil. Pocas enfermedades en perros ocasionan la constelación de enteritis aguda, fiebre y leucopenia. Casos menos severos presentan un dilema diagnóstico: en la mayoría de los ejemplos, es imposible diferenciar al parvovirus canino simplemente con los signos clínicos que provoque un cuadro de enteritis aguda. Por lo tanto es importante recordar que dicho cuadro puede ser emulado por otros agentes, dificultando así la diferenciación clínica (20).

1- OTROS VIRUS:

- Coronavirus canino (CCV): La infección por éste virus puede producir también enteritis grave y se ha identificado un rotavirus como causa de enteritis mortal en cachorros recién nacidos (20).

2- BACTERIAS:

- Tanto Campylobacter como Salmonellae se presentan ocasionalmente como agentes patógenos primarios (20).

3- GASTROENTERITIS HEMORRAGICA CANINA (CHG):

-Síndrome bien conocido antes de la llegada del parvovirus canino; el CHG se presenta casi exclusivamente en perros jóvenes de más de un año de edad, especialmente en razas pequeñas. Se le ha atribuido una etiología alérgica (<Shock endotóxico>) (20).

4- INVAGINACION:

-Habitualmente presente como diarrea de aparición súbita (10,20).

17.2. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos se realiza fácilmente a través de heces, una tarea relativamente simple en las presentaciones agudas, debido a la gran cantidad de virus presente (20).

CONFIRMACION DEL DIAGNOSTICO

A) Casos no mortales:

- Muestras de suero.- Como se puede apreciar en el diagrama de la figura 12, los niveles de anticuerpos del parvovirus canino tipo 2 son a menudo elevados en el momento de la consulta (20).

Mientras que los títulos elevados de anticuerpos sugieren una infección reciente, por sí solo no constituye una prueba de infección activa.

- Muestras fecales.- El virus puede ser detectado por medio de análisis de hemaglutininas o aislamiento en cultivo celular. Por otra parte, a menos que se haya obtenido la muestra precozmente, las cantidades de anticuerpos en las heces pueden ser elevadas, de modo que los resultados de aislamiento son negativos o equivocados (13,20).

B) Casos mortales:

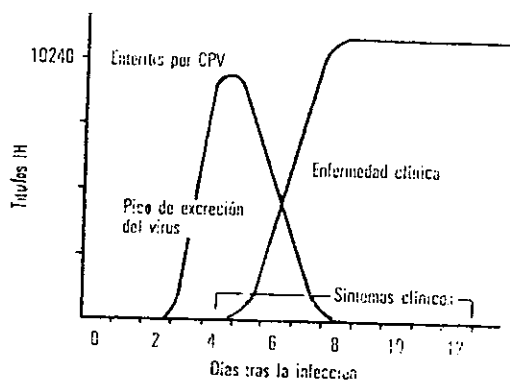
- La histopatología puede ser útil junto al diagnóstico post-mortem. Los tejidos de recolección más adecuados son timo, nódulos linfáticos mesentéricos y pequeños segmentos de intestino delgado (10,30).

17.3. PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Hay un gran número de métodos de diagnóstico disponibles en el laboratorio (aislamiento del virus, hemoaglutinación de heces, microscopía electrónica, inmunodifusión, contrainmunolectroforesis, neutralización con suero, técnica de anticuerpos fluorescentes y evaluación de la respuesta inmune). Quizás el método más práctico para clínica es la prueba de ELISA. Para evaluar la respuesta inmune, se han empleado las pruebas de seroneutralización (SN) e inhibición de la hemoaglutinación (IHA), las cuales determinan la presencia, elevada o baja de las inmunoglobulinas (Igs) séricas (9,20).

FIGURA 12

Enteritis por parvovirus canino - excreción del virus y respuesta de anticuerpos en relación con los síntomas clínicos.



TITULOS UTILIZADOS

McCandlish 1981.

La más ampliamente utilizada es la prueba IH, que proporciona un método rápido y adecuado para titular gran número de sueros. Aunque la prueba de seroneutralización se considera más sensible y, por ello, más segura para la medición de títulos muy bajos de anticuerpos, en términos prácticos éste tiene probablemente pocas ventajas sobre los métodos mas simples (30).

Brevemente, el test IH utiliza la capacidad del parvovirus canino tipo 2 para aglutinar globulos rojos de cerdo bajo condiciones específicas de temperatura y pH (fig. 13) (13,30).

Los perros que se han recuperado de la infección por parvovirus canino tipo 2 tienen niveles de anticuerpos séricos altos y sostenidos y son inmunes a la infección (30).

Las respuestas vacunales en general dan lugar a niveles algo inferiores de anticuerpos séricos y la inmunidad puede ser de menos duración (30).

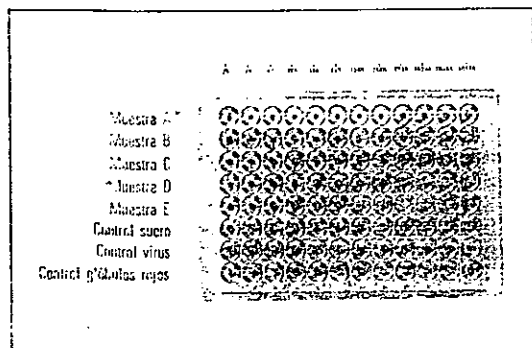
Através de la prueba de hemoaglutinación (HA) se puede determinar la presencia del agente viral a partir de heces de perros, y dicha prueba puede aplicarse durante la fase activa de eliminación del parvovirus canino en heces, lo que ocurre durante las 2 semanas posteriores a la infección (20).

Se sabe que las inmunoglobulinas de la clase IgM son las primeras en producirse como resultado de la estimulación primaria del sistema inmunocompetente con un antígeno determinado y que ésta clase de inmunoglobulina predomina durante las etapas iniciales de una infección activa (20,30).

El período de propagación viral es muy corto: el virus es raramente perceptible por los 10-12 días después de la infección. Al aplicar vacunas de virus vivo modificado éste puede ser detectado en heces pudiendo dar un falso positivo de 4 a 10 días después de la vacunación (9,30).

FIGURA 13

PRUEBA DE INHIBICION DE LA HEMAGLUTINACION (IH)



Las muestras de suero preparadas se añaden al primer pocillo y se -
realizan diluciones seriadas en base dos a lo largo de la fila. El diluen -
te es solución salina tamponada pH 7,2. Después se añade a cada pocillo -
un volumen normalizado de hemaglutinina (una concentración conocida de vi -
rus con 4-8 unidades HA) y se incuba la mezcla virus-suero.

Finalmente se añade a cada pocillo un volumen de una suspensión de -
glóbulos rojos de cerdo y tras un período de aproximadamente 2 horas a -
4°C se lee la prueba.

El título IH se expresa como el recíproco de la dilución de suero -
más alta que inhibe completamente la aglutinación de los glóbulos rojos.

TITULOS UTILIZADOS

McCandlish 1981.

18. VACUNAS

La estrategia óptima para la inmunoprofilaxis contra la infección por parvovirus canino tipo 2 ha sido objeto de debates considerables. La controversia ha sido alimentada por las implicaciones comerciales de ciertos hallazgos. Los factores de confusión incluyen la dificultad para obtener números suficientes de animales de experimentación y la demostración de la eficacia de vacunas contra un agente que frecuentemente produce infecciones leves o inaparentes. Los estudios de campo son difíciles de interpretar debido a la prevalencia de infecciones anteriores, enfermedad subclínica, y frecuente reexposición. Las comparaciones entre vacunas de diferente fuerza antigénica, los diseños experimentales defectuosos, y el uso de criterios diferentes para la evidencia de la inmunidad se han sumado a la confusión (3,5,6).

Con motivo de los grandes brotes de parvovirus canino tipo 2 que barrieron en Reino Unido en 1980, se estableció el uso de las vacunas disponibles de enteritis felina en un intento de controlar la situación (4,5,6).

Inicialmente solo se aconsejaron vacunas inactivadas. Sin embargo, como la demanda superaba los suministros, se empezaron a usar también vacunas vivas felinas. Posteriormente se demostró que las vacunas inactivadas de parvovirus felino (PVF) proporcionaban una respuesta baja de anticuerpos contra el parvovirus canino y de poca duración en perros seronegativos, de tal forma que la duración de la protección podría ser solo de unas semanas. Además, la cantidad de antígeno necesaria para inducir una inmunidad duradera en el perro utilizando parvovirus felino vivo, es al menos 1,000 veces superior a la que contienen la mayoría de las vacunas felinas. De modo que dichos productos resultaban, probablemente, de poco valor en el control de la difusión de la infección por parvovirus canino tipo 2 (3,5).

Las primeras vacunas autorizadas para ser utilizadas específicamente en perros en el Reino Unido se basaban en PVF vivo con alto título (4,5,6).

Inicialmente los anticuerpos maternos estaban presentes en una cantidad desconocida. Los primeros estudios de inmunización se llevaron a cabo en perros sin anticuerpos, y las recomendaciones de vacunación se basaron en el modelo bien establecido para el moquillo canino. Sin embargo pronto surgió que estaban sucediendo fallas vacunales a unos niveles inaceptables, y se identificó como principal causa de la interferencia a la inmunidad materna residual. En un intento de acabar con los elevados niveles de inmunidad

maternal en cachorros, se cambiaron las recomendaciones de los prospectos para incluir posteriores vacunaciones (3,6,27,28).

Una gran variedad de vacunas contra parvovirus canino son ahora disponibles comercialmente solas o en combinación con otros patógenos caninos. Todas son efectivas si se administran a perros seronegativos. Las vacunas vivas atenuadas y las modificadas, parecen proveer inmunidad adecuada contra la enfermedad clínica; pero parece ser que los perros inmunizados con vacunas de virus muerto pueden presentar la infección subclínica dentro de unas semanas después de la vacunación. Estos perros se encuentran derramando el virus y siendo, por tanto, una fuente de contagio para otros animales (4,5,6).

18.1. VACUNAS INACTIVADAS

Al llevarse a cabo un estudio experimental, pudo ser recolectado el parvovirus canino tipo 2 de ganglios linfáticos mesentéricos, intestino y heces de perros retados con el virus 4 y 6 semanas después de la vacunación con una vacuna comercial de parvovirus felino (PVF) y parvovirus canino (PVC) inactivado. Sin embargo, los signos clínicos no se presentaron en ninguno de los casos. Viremia, lifopenia e infección tímica fueron observadas en las camadas no vacunadas, pero no en las que sí fueron vacunadas (3,5).

Así, las vacunas inactivadas probaron que contienen suficiente antígeno, proporcionando de éste modo protección contra la enfermedad clínica por varios meses. Sin embargo, pueden proporcionar una protección de corta vida contra la infección así como acumulación del virus (5,6).

El efecto de adyuvantes no ha sido profundamente estudiado. La evidencia sugiere que éstos pueden incrementar la eficacia de vacunas con virus muertos, pero la elección de un adyuvante parece ser importante. La adición de gel de hidróxido de aluminio para inactivar vacunas de parvovirus canino tipo 2 (PVC-2) o parvovirus felino (PVF) tuvo poco efecto sobre la magnitud y la duración de la respuesta serológica a la vacunación. En otro estudio realizado, la adición tanto de gel de hidróxido de aluminio y un apropiado adyuvante pareció incrementar la respuesta inicial a la vacunación así como la persistencia de los anticuerpos séricos. Ninguno de los 10 perros retados 52 o

64 semanas después de la vacunación enfermaron, y 6 fueron completamente inmunes a la infección. Así, parece ser que la duración de la protección inducida por vacunas inactivadas puede verse significativamente incrementada con adyuvantes apropiados, pero son necesarios más estudios al respecto (3,5,7,28).

18.2. VACUNAS DE PARVOVIRUS FELINO (PVF) ATENUADAS

El virus vivo de la panleucopenia felina también inmuniza a perros contra el parvovirus canino tipo 2. Así como con las vacunas inactivadas, los resultados de estudios publicados son difíciles de comparar debido a las diferencias en las cepas virales, dosis, diseño experimental y el criterio utilizado para la protección (5,6,27).

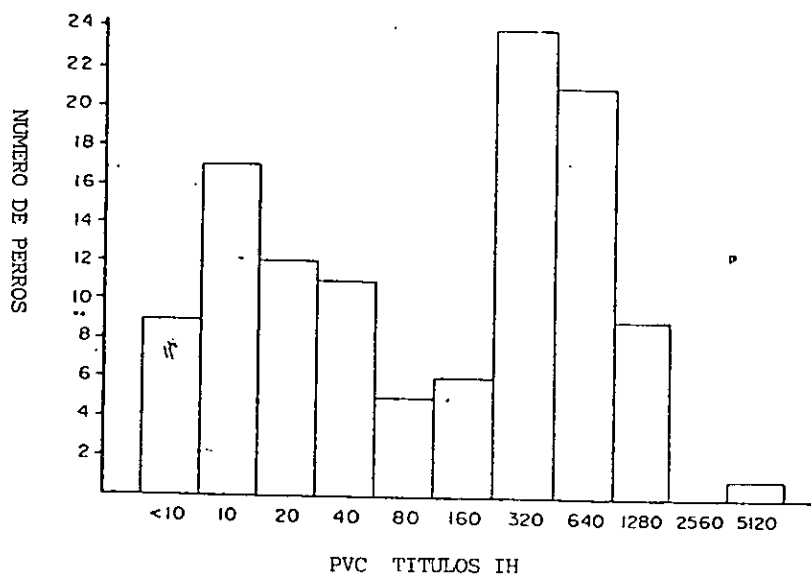
El virus de la panleucopenia felina se replica en una extensión limitada en el perro. En el 4° día después de la inoculación, el parvovirus felino fue recuperado únicamente del timo y/o ganglios linfáticos mesentéricos de perros vacunados. Unos pocos animales presentaron viremia en los días 1 y 2 post-vacunación. Esto contrasta con la marcada viremia y distribución generalizada de PVC-2 en perros hacia el 4° día de la infección. El virus de la panleucopenia felina fue recuperado del intestino en un caso y un POOLED así como muestras fecales concentradas contenían pequeñas cantidades de PVF. Sin embargo, el virus no se esparcía por contacto directo con otros perros o gatos (3,5,6).

La respuesta de los perros al parvovirus felino es extremadamente variable (fig. 14). Datos limitados sugieren que el número de perros inmunizados, pero no la magnitud de la respuesta individual, está relacionado a la cantidad de virus vivos en la dosis de vacuna. Esto refleja probablemente la capacidad relativamente limitada de PVF para establecer la infección en el perro. No fue posible seleccionar una subpoblación de parvovirus felino con mayor virulencia para el perro; el virus recuperado de perros vacunados no tuvo la capacidad para establecer la infección cuando fue inoculado dentro de un 2° grupo de perros (3,4,5,6).

Las respuestas del perro al PVF pueden ser divididas en 2 grupos: aquellas típicas de la respuesta a vacunas inactivadas, y aquellas que sugieren respuesta a un agente en replicación. La primera está caracterizada por títulos

FIGURA 14

HISTOGRAMA DE RESPUESTAS SEROLOGICAS DE 114 PERROS A
VACUNACION CON 10⁶ H₂O DE VIRUS VIVO MODIFICADO DE
CANISLEUCOPENIA FELINA.



TITULOS UTILIZADOS

LONGU 1993.

modestos de anticuerpos que aumentan siguiendo a una segunda inmunización y en la cual decaen en ausencia de exposición repetida. Las respuestas de los perros en el último grupo son mas parecidas a aquellas que se observan después de la infección por PVC-2; ésto es, los títulos altos que no se incrementan por una segunda vacunación y que persisten en ausencia de exposición repetida. Se ha hipotetizado que la replicación por PVF ocurre sólo en el último grupo de perros, pero aún falta evidencia directa (3,6).

18.3. VACUNAS DE PARVOVIRUS CANINO ATENUADAS

Las vacunas de parovovirus canino atenuadas parecen proporcionar la protección mas duradera contra la reinfección. Varias cepas se han desarrollado como vacunas comerciales, pero aunque hay estudios publicados solo sobre unas cuantas, las diferencias pueden existir (4,5,6).

La cepa mejor caracterizada es la PVC 916-LP desarrollada por Carmichael y colaboradores. Esta cepa fué seleccionada por pases repetidos a temperaturas subóptimas y está caracterizada por un tamaño de placa grande en células A-72. Esta cepa tiene una alteración del mapa de restricción HINF-1 del virus nativo. Hay una viremia y una distribución sistémica de la cepa atenuada hacia el segundo día después de la inoculación parenteral. El crecimiento viral a partir del tracto gastrointestinal ocurre en los días 3 a 7 postinoculación, pero en cantidades de 2 a 4 órdenes de magnitud menores que los que se registraron en perros que recibieron el virus nativo. Los perros susceptibles son inmunizados por virus portadores en perros vacunados, un caso que parece ocurrir con todas las cepas atenuadas estudiadas. La alteración genética de la cepa atenuada parece estable; el virus conserva sus propiedades de poca virulencia y tamaño de placa incrementado através de 5 pases secuanciales en perros (3,6).

Una ligera reducción en el número de linfocitos circulantes se observan en el día 3° a 5° después de la vacunación, pero no hay evidencia directa de inmunosupresión. Los estudios limitados han fracasado para detectar cambios en la respuesta de linfocitos a fitomitógenos o eritrocitos de borrego en las dos semanas siguientes a la vacunación. Los títulos de anticuerpos para otros agentes virales administrados simultáneamente en vacunas combinadas han sido similares a aquellos obtenidos con agentes monovalentes (4,5,6).

Las respuestas inmunes humores para los estudios con cepas atenuadas son paralelas a aquellas presentes en la infección con el virus nativo. Los anticuerpos son generalmente detectables en el tercer día después de la inoculación, aunque al principio la respuesta puede ser retardada en cachorros con bajos niveles de anticuerpos maternos. Los máximos títulos se alcanzan a los 2 semanas y se conservan en niveles altos por al menos 2 años, aún en ausencia de re-exposición. Cinco perros retados 24 meses después de la vacunación fueron completamente refractarios a la reinfección (5,6).

18.4. EFECTO DE ANTICUERPOS DERIVADOS DE LA MADRE

La causa mas importante de las fallas de la vacunación en cachorros parece ser la supresión de una respuesta inmune activa por anticuerpos adquiridos maternalmente para PVC-2. Éste fenómeno fué descrito por primera vez en perros hace 25 años con respecto a la inmunización contra el moquillo canino. El hallazgo sorprendente en el parvovirus canino tipo 2 es el tiempo que éstos anticuerpos persisten y su capacidad para interferir con la inmunización activa. La supresión completa de la respuesta a la vacunación ha sido documentada en cachorros de más de 18 semanas de edad. Las vacunas inactivadas parecen ser particularmente susceptibles a la interferencia con anticuerpos maternos. Aunque la adición de un adyuvante a la vacuna puede solucionar ésto (5,6).

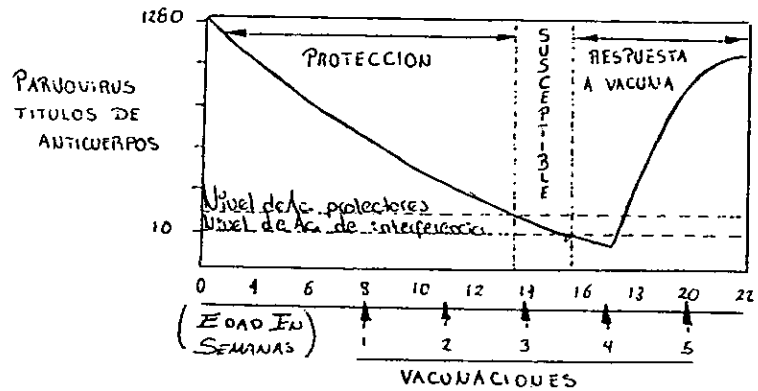
Los títulos de anticuerpos adquiridos vía materna en cachorros declinan con el logaritmo de una función lineal con respecto el tiempo (fig. 5), la vida media es aproximadamente de 9 días, ésto significa que la edad en que un cachorro llega a ser susceptible a la infección (o que responde a la vacunación) se determina principalmente por los títulos de anticuerpos maternos. Cachorros de perras con bajo título de anticuerpos pueden ser susceptibles a la infección a una edad de 4 a 6 semanas después del nacimiento, en cambio cachorros de perras con altos títulos de anticuerpos son refractarios a la infección hasta las 12 a 16 semanas de vida (fig. 15 y 16) (3,14).

Una pequeña cantidad de anticuerpos cruza la placenta, pero cerca del 90% de los anticuerpos maternos totales en cachorros son absorbidos en el calostro. En el perro, la absorción de anticuerpos del calostro se completa a las 72 horas después del nacimiento. Los títulos de anticuerpos en los

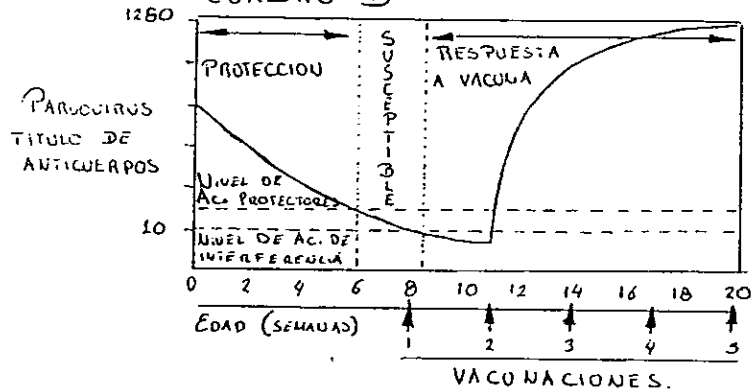
FIGURA 15

Efecto de los niveles de anticuerpos maternos en la susceptibilidad a la infección o vacunación con vacuna de virus vivo modificado. 2 títulos hipotéticos son ilustrados. Cachorros con bajos niveles de anticuerpos maternos son más susceptibles a la infección y vacunación a temprana edad que los cachorros con niveles altos de anticuerpos maternos. Una simple inoculación exitosa con vacuna de virus vivo modificado es necesaria para la adecuada inmunización de un cachorro.

CUADRO A



CUADRO B



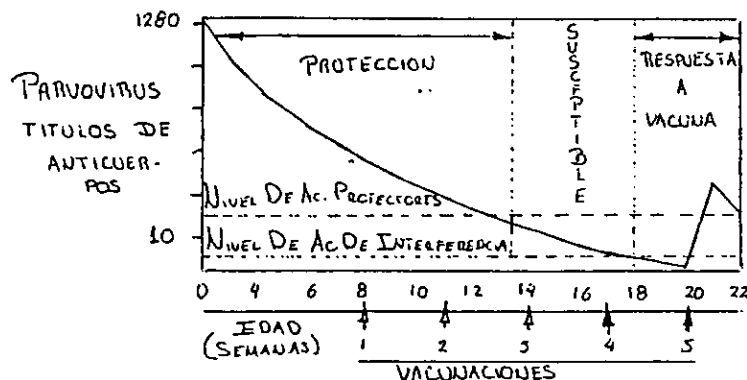
TÍTULOS UTILIZADOS

MOCKETT 1995.

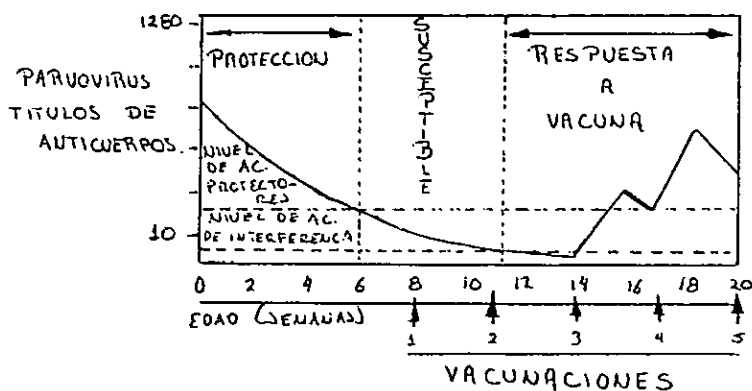
FIGURA 16

Efecto de los niveles de anticuerpos maternos en la susceptibilidad a la infección o vacunación con virus muerto. 2 títulos hipotéticos son ilustrados. Se requiere de bajos niveles de anticuerpos maternos para suprimir la respuesta a la vacuna de virus muerto comparado con vacuna de virus vivo modificado. El período de susceptibilidad a la infección es mayor y la edad a la cual se dá la inmunización es tardía.

CUADRO A



CUADRO B



TÍTULOS UTILIZADOS

MOCKETT 1995.

cachorros durante éste tiempo son aproximadamente iguales a aquellos en la madre aunque existe alguna variabilidad dentro de las camadas , lo cual depende de la cantidad de calostro ingerida por cada cachorro (14).

De éste modo, conociendo el título de anticuerpos contra parvovirus canino tipo 2 en la hembra, sería posible predecir la edad a la cual los cachorros responderán de forma positiva a la vacunación (3,14).

De hecho, ha sido publicado un nomograma que relaciona éstos parámetros, pero eventualmente no ha sido evaluado (3,14).

Dentro de sus primeros días de vida, los cachorros son refractarios tanto a la infección como a la inmunización, pero conforme el título de anticuerpos maternos va declinando, los cachorros llegan a ser susceptibles a la infección, por lo que si no son inmunizados adecuadamente, pueden infectarse dentro del primer año de vida. Cachorros con títulos de anticuerpos HI mayores a 80 fueron expuestos al virus por inoculación oral resistiendo dicho reto, no se enfermaron y el virus infectante no fué detectado en sus heces, y no mostraron ninguna respuesta por anticuerpos al reto recibido. Los títulos de anticuerpos continuaron declinando ininterrumpidamente en éstos cachorros y cuando fueron retados 10 semanas más tarde, eran completamente susceptibles (4,5,6).

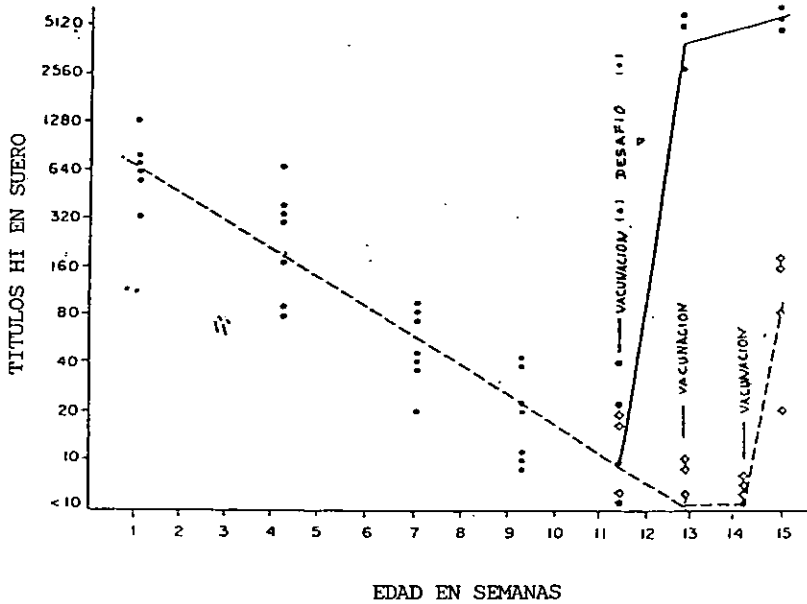
Los niveles bajos de anticuerpos maternos (títulos HI de 10 a 80) suprimen la respuesta a la vacunación, especialmente a vacunas con virus inactivado o vivo de PVF, pero no proporcionan una protección más larga contra la infección (fig. 17). Desafortunadamente, la cantidad de anticuerpos maternos requeridos para impedir la infección, es mayor que la necesaria en la vacunación (14).

Así, todos los cachorros nacidos de hembras inmunes experimentan un período durante el cual son susceptibles a la infección, pero refractarios a la inmunización denominándose éste como "vacío inmunitario" (fig. 18), la aparición y duración de éste periodo crítico de susceptibilidad se ve afectado por dos factores : la condición inmune de la perra y la naturaleza de la vacuna utilizada. Como resultado, la enfermedad por parvovirus canino tipo 2 entre los cachorros ha provocado ser extremadamente difícil de controlar en colonias de crianza grandes y fuertemente contaminadas (4,5,6).

Los anticuerpos adquiridos maternalmente en cantidades suficientes pueden también suprimir la respuesta a vacunas de parvovirus canino tipo 2 vivo atenuado. En un estudio experimental hecho a 182 cachorros con títulos de anticuerpos HI mayores a 80 en el momento de la vacunación, ninguno de

FIGURA 17

ANTICUERPOS MATERNOs QUE DECLINAN EN UNA CAMADA CACHORROS Y SU EFECTO EN LA RESPUESTA AL RETO O VACUNACION A 1 SEMANAS Y MEDIA DE EDAD. TRES CACHORROS FUERON RETADOS ORALMENTE (P-2 Y CUATRO FUERON VACUNADOS CON UNA VACUNA COMERCIAL INACTA. LOS 3 PERROS VACUNADOS ORALMENTE SE INFECTARON, PERO NO SE DE NINGUNA RESPUESTA A LA VACUNACION EN NINGUNO DE LOS PERROS VACU- HASTA DESPUES DE UNA TERCERA VACUNACION 10 DIAS DESPUES.

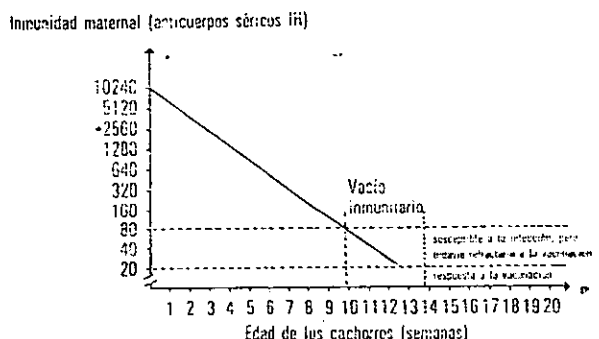


TITULOS UTILIZADOS

MOCKETT 1995.

FIGURA 18

DESCENSO DE LA INMUNIDAD MATERNA DE
PARVOVIRUS CANINO



La gráfica representa la inmunidad materna en un cachorro con niveles iniciales altos (10240 HI) en donde los títulos van descendiendo a medida que transcurren las semanas, y en la semana 10-14 los títulos de IH son menores de 80, lo que indica que el cachorro es susceptible a la infección; pero resulta refractario a la vacunación debido a que la inmunidad pasiva interfiere con el antígeno vacunal anulificando a la respuesta inmune activa, quedando el cachorro totalmente desprotegido: VACIO INMUNITARIO.

TÍTULOS UTILIZADOS

MIZAK 1995.

ellos montó una respuesta inmune activa. Los índices de inmunización estuvieron correlacionados inversamente con la cantidad de anticuerpos maternos en el momento de la vacunación (fig. 19). Cifras mayores al 90% fueron observadas solo en cachorros que fueron seronegativos en la prueba de HI. Datos limitados sugieren que las vacunas de parvovirus canino tipo 2 vivo atenuado pueden ser ligeramente menos susceptibles a la interferencia por anticuerpos maternos que el virus inactivado o que las vacunas con parvovirus felino atenuado. En general, entre mas alto es el título viral en la vacuna y mas bajo el grado de atenuación, es mucho mejor la capacidad de inmunización de la vacuna en la presencia de anticuerpos. Esto implica que la seguridad y la capacidad de inmunización, sea una regla general para las vacunas (6,31).

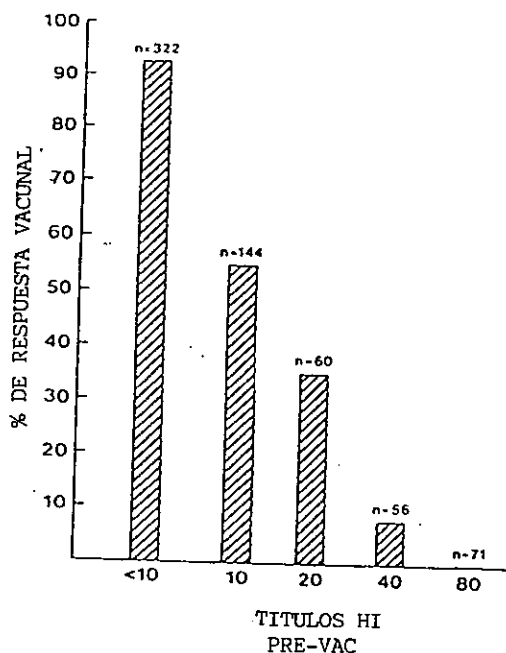
Los reclamos extravagantes acerca de la capacidad de ciertas vacunas para "invalidar" los anticuerpos maternos se han hecho saber. Pero en la mayoría de los casos, los datos presentados no han sido suficientes para comprobar dichos reclamos. Por regla general, ninguna vacuna comercialmente disponible puede inmunizar a un cachorro antes de que éste llegue a ser susceptible a la infección. Como resultado, una sola vacunación es inadecuada para romper el ciclo endémico en una colonia infectada, así mismo por mas frecuentemente que se aplique una vacuna o la marca que se use, no habrá producción de inmunización si aún existen niveles de anticuerpos maternos (3,5,6).

Por tanto, todos los médicos continuarán encontrando casos de enteritis parvoviral en cachorros que hallan recibido una o varias inoculaciones de parovirus canino tipo 2 (7,3).

La importancia práctica de éstos hallazgos es sin considerar cual vacuna se use, que los propietarios y criadores deben tener presente el tratar de minimizar la exposición potencial del cachorro al parvovirus canino tipo 2 con anterioridad a 20 semanas de edad; los veterinarios deben aplicar una serie de inoculaciones al comienzo del tiempo de la primera presentación (6 a 8 semanas de edad) y continuar así de las 18 a las 20 semanas de edad; al dueño deberá explicársele que aún el protocolo de vacunación más riguroso no puede eliminar completamente el riesgo de infección. Los cachorros procedentes de madres sin anticuerpos contra parvovirus canino, pueden ser vacunados desde el tercer día de nacidos. Los cachorros procedentes de madres inmunes pueden ser vacunados a partir de las 16 semanas de edad (4,5,6).

FIGURA 19

RELACION ENTRE LOS TITULOS DE ANTICUERPOS HI PREVIO VACUNACION DE GACHORROS Y EL PORCENTAJE DE RESPUESTA A LA PARVOVIRAL CANINA. SE PRESENTARON UN TOTAL DE 724 SUEROS APAREADOS (NÚMERO DE PAREJAS SUERO PRE Y POST VACUNACION EN CADA VALOR TÍTULO ESTÁ INDICADO)



TÍTULOS UTILIZADOS

INÉSSE 1995.

El descubrimiento de los subtipos 2a y 2b del parvovirus canino tipo 2 levantó el espectro de que las vacunas actuales eran inadecuadas para proteger contra éstos nuevos derivados (3,7).

Las diferencias entre los diversos subtipos de parvovirus canino tipo 2 son mínimas; las vacunas actuales protegen cruzadamente contra todas las extensiones de PVC-2 conocidas. El consenso claro es que la interferencia maternal de anticuerpos rinde cuentas de la virtualidad en el "fracaso de vacunas" (6,31).

La elevada capacidad de la respuesta inmune siempre se ha caracterizado por proporcionar una protección en forma humoral o celular de manera altamente específica; ésto es que los antígenos proporcionados a un sistema inmunocompetente casi siempre darán como resultado una respuesta a la estimulación por éste antígeno (3).

La idiosincracia de cachorros que llegan a ser susceptibles a la infección con parvovirus canino virulento cuando los niveles de anticuerpos maternos son suficientes para interferir con la inmunización por vacunación, es un factor inexplicable, también llamado fallas vacunales (4,5,6).

18.5. FALTA DE RESPUESTA INDIVIDUAL

Otro problema que se ha identificado es cuando un animal se presente como refractario a la vacunación con dosis repetidas de vacuna mucho tiempo después de que la inmunidad materna haya descendido lo suficiente como para permitir la inmunidad activa. En éste fenómeno se hallan involucrados comunmente, pero no de forma exclusiva, algunas razas grandes (especialmente Rottweilers y Dobermanns) (3).

A menos se ha hablado de las vacunas basadas en el virus felino pero hemos podido ver esta situación también con vacunas homólogas (14).

Se han lanzado varias teorías para explicar ésta falta de respuesta a la vacunación y puede que estén involucradas cualquiera de ellas o una combinación de las siguientes:

18.5.1. INTERFERENCIA PARCIAL

En muchos casos el antígeno puede ser interferido por la presencia de bajos niveles de inmunidad pasiva, de modo que dé lugar a una respuesta activa débil y apenas detectable. Ésta sería suficiente para bloquear el efecto "booster" de las siguientes vacunaciones, pero no daría protección (5,6).

18.5.2. RECEPTORES CELULARES

Otra posibilidad pudiera ser que el parvovirus felino sea capaz de replicarse de forma limitada en los tejidos de algunos perros, pero no de otros, debido a diferencias en los receptores celulares superficiales. Al ser incapaz de penetrar en las células, el virus actuaría como una vacuna "inactivada" dando malos resultados (5,6).

18.5.3. FALTA DE RECONOCIMIENTO INMUNOLOGICO

El sistema inmune de algunos individuos podría simplemente fallar en el reconocimiento del parvovirus felino (PVF) como "no propio" (3,5,6).

19. MANEJO

El cuidado sustentador y la terapia para pacientes con parvovirus canino sigue los pasos generales de cualquier enteritis aguda. Si el paciente tiene poco tiempo vomitando y presenta también diarrea sin otros hallazgos clínicos importantes, entonces deberá dársele terapia sustentadora y enviarse al hogar. Si la condición del paciente empeora o si no responde al tratamiento enviado dentro de los 2 primeros días, el animal deberá hospitalizarse y aplicar una terapia más intensa y agresiva (1,3).

Los pacientes que presentan vómito constante y diarrea acompañados por otras señales clínicas importantes, tales como fiebre alta, deshidratación moderada o dolor abdominal severo, sangre en diarrea o vómito, depresión severa, deberían hospitalizarse inmediatamente. Tales pacientes necesitan una evaluación diagnóstica completa y terapia intensa (1,3).

El manejo clínico de la enteritis aguda en perros sin otras señales sistémicas incluye restricción dietética, terapia de fluidos (la cual podrá ser subcutánea) y en algunos casos medicaciones gastrointestinales. Los pacientes deberán reevaluarse en uno o 3 días después (3,12).

La restricción dietética es en la mayoría de los casos la medida mas efectiva en el tratamiento sintomático de enteritis aguda. El objetivo de ésto es el dejar descansar la extensión gastrointestinal inflamada (3,12).

El alimento deberá evitarse por un lapso de 12 a 24 horas. Si el vómito presentado ha sido severo entonces el agua deberá también evitarse y suplir ésto con terapia de fluidos que podrá ser subcutánea y controlarlo en caso de haber señales de deshidratación (1,3).

Después de 24 horas se podrá ofrecer dieta blanda en cantidades pequeñas. Las dietas blandas comerciales están disponibles, pero una dieta hecha en casa de requesón u arroz hervido es más adecuada (3,12).

Si el alimento le provoca nuevamente vómito o diarrea, éste se le volverá a restringir nuevamente por 12 a 24 horas, y después intentar nuevamente. Las cantidades pequeñas de dieta blanda deberán ofrecerse varias veces al día durante 2 a 3 días. Una vez que el animal pueda comer exitosamente, se le reanudará gradualmente la dieta normal (3).

La terapia de fluidos subcutánea deberá administrarse a pacientes con deshidratación de leve a moderada. (Los animales severamente deshidratados necesitan fluidos vía intravenosa). La administración subcutánea de fluidos es fácil y rápida; la absorción se distribuye en varias horas y es apropiada para

pacientes que son enviados a su casa. La solución de Ringer Lactato complementada con 10 a 20 mEq/l de cloruro de potasio puede ser administrada en múltiples sitios (1,3).

Es importante no poner cantidades excedentes de fluido en un solo sitio; ya que ésto puede provocar necrosis localizadas y escaras en piel de perros con enteritis parvoviral (1,3).

Muchas preparaciones que actúan localmente a nivel intestinal están disponibles en el mercado, la mayoría han sido usadas desde hace años, aunque su demostración científica haya fracasado al demostrar que tienen cualquier efecto benéfico . Por ejemplo las preparaciones de Kaolin-pectina no reducen la severidad o duración de las señales clínicas de diarrea en humano por lo que ya no son recomendadas por gastroenterólogos. Ensayos clínicos hechos en humanos de preparaciones que contienen subsalicilato de bismuto redujeron la severidad y la duración de la diarrea, por lo que el uso de ésto en perros es recomendado. Su beneficio se cree que deriva principalmente del subsalicilato, el cual tiene una antiprostaglandina con efecto local sobre el tránsito intestinal . Las preparaciones de Bismuto, pueden utilizarse para ayudar al control de la diarrea en pacientes que puedan tolerar medicaciones orales (3).

20. CUIDADOS DE HOSPITAL

Si el animal llega a la clínica con fiebre alta, depresión severa, diarrea sanguinolenta, u otras señales de enfermedad más serias, deberá entonces hospitalizarse de inmediato y ser tratado rigurosamente. La deshidratación mortal y el choque irreversible se pueden desarrollar rápidamente en pacientes con enteritis severa, especialmente en perros jóvenes con pobre estado de carnes. Nuevamente el ayuno es un aspecto esencial de tratamiento. El alimento deberá evitarse hasta que el problema subyacente se diagnostique y trate o hasta que la condición clínica del animal mejore (3).

La terapia intravenosa de fluidos es prioritaria en pacientes severamente deshidratados y en pacientes en que la pérdida de líquidos en el vómito y diarrea es excedente. Deberá ponerse una conexión para permitir una rápida infusión del volumen requerido (1,12).

Idealmente, la terapia de fluidos debería ser con base en análisis electrolíticos del suero y las condiciones de ácido-base, pero cuando esto no es posible, el uso de una solución equilibrada de sal puede ser de mucha ayuda. La terapia inicial de fluidos deberá planificarse para corregir la deshidratación dentro de 18 a 24 horas. El volumen del paquete celular y el peso del animal deberán usarse para controlar la deshidratación. La pérdida continua de agua en vómito y excremento puede requerir de una tarifa de infusión de 2 a 3 veces más del mantenimiento requerido normalmente(3).

El uso rutinario de antibióticos en pacientes con enteritis se considera innecesario y potencialmente nocivo, ya que puede conducir a un crecimiento bacteriológico excesivo (3).

Sin embargo los antibióticos de amplio espectro vía parenteral son recomendados en pacientes con enteritis parvoviral, debido a la interrupción ocurrida en la barrera mucosal y la frecuencia de septicemias secundarias. El antibiótico a utilizarse deberá atacar bacterias Gramm positivas y negativas, aerobias y anaerobias (1,12).

Se recomienda una combinación de ampicilina (10-20 mg/Kg) y gentamicina (2.2 mg/ Kg) cada 8 horas. Los veterinarios deberían tener cuidado de usar antibióticos aminoglicósidos en pacientes con disfunción renal a causa de la toxicidad renal inherente provocada; el sedimento urinario tendrá que ser controlado y si hay detección de gránulos indicando la iniciación de necrosis tubular, el aminoglicósido deberá interrumpirse (12).

Los antibióticos orales no deberán ser usados en pacientes con gastroenteritis (1,3).

Vómito, dificultad o demora al evacuar, dificultad en la peristalsis y alteración de la mucosa intestinal son síntomas que acompañan a la gastroenteritis y hacen que la absorción y efecto de medicamentos orales sean ineficaces (3).

El uso de modificadores de la motilidad intestinal está en controversia (3).

Más gastroenterólogos ahora no recomiendan el uso de medicamentos anticolinérgicos como antidiarreicos porque suprimen las contracciones fragmentarias más que las peristálticas, por lo que el tránsito intestinal se ve realmente acelerado. Los analgésicos narcóticos y los opiáceos sintéticos se consideran como mejores elecciones, estos deberían probablemente reservarse para casos prolongados o severos, sin embargo el lento tránsito a través del intestino puede acelerar la absorción de toxinas. Hay evidencias de que algunas señales clínicas producidas durante la enteritis parvoviral son debidas a la absorción de endotoxinas a través del tránsito intestinal (1,12).

Los antieméticos deben prescribirse cuando el vómito continúe y sea difícil mantener la hidratación, el balance electrolítico y en casos en que el animal llega a estar exhausto. La metoclopramida es una dopamina antiemética antagonista que bloquea el quimiorreceptor o la zona del gatillo y aumenta el tono del esfínter caudal del esófago, mientras se relaja el píloro y duodeno (3,12).

La dosis recomendada es 0.2 a 0.4 mg/kg intramuscular o subcutánea cada 8 horas. En casos muy severos, la metoclopramida puede darse continuamente por goteo intravenoso a razón de 1 a 2 mg/Kg durante 24 horas. La fenotiazina -derivado antiemético- bloquea ambos quimiorreceptores: la zona del gatillo y el centro del vómito en el cerebro (3).

La clorpromazina a una dosis de 0.5 mg/Kg intramuscular o subcutánea cada 6 a 8 horas o la proclorperazina de 0.1 a 0.5 mg/Kg intramuscular o subcutánea cada 6 a 8 horas ayudarán al control del vómito sin ocasionar sedación excesiva (3).

Los derivados de la fenotiazina no deberían usarse en pacientes deshidratados, ya que bloquean los receptores alfa-adrenérgicos, ocasionando vasodilatación arteriolar además de hipotensión, resultando desde una deshidratación hasta un choque (1).

21. RESUMEN

El parvovirus canino tipo 2 es uno de los patógenos verdaderamente nuevos en perros que surgieron en el decenio de fines de 1970, su origen es desconocido, pero se sabe que está estrechamente relacionado serológicamente y bioquímicamente a los parvovirus conocidos, particularmente al virus de la panleucopenia felina y al virus de la enteritis del visón. Aunque las secuencias de DNA y los determinantes antígenicos de estos virus son similares, y sus áreas de extensión en el huésped tanto *in vitro* como *in vivo* son distintas. Sin embargo son excelentes modelos para elucidar las bases moleculares de sus alcances en el huésped. Inicialmente la enfermedad se presentó como epidemia en todos los perros; la enteritis aguda es ahora principalmente una enfermedad de cachorros y perros jóvenes, pero la parvovirus sigue siendo probablemente la enfermedad infecciosa canina más importante en la actualidad y, seguramente la más común (8,11).

Las características únicas de este "nuevo" agente patógeno ha creado una serie de problemas sin precedentes para la profesión veterinaria. Los problemas debidos a la parvovirus canina han presionado a los laboratorios productores de vacunas en busca de soluciones prácticas (8,11).

La interferencia de anticuerpos maternos con la inmunización explica la gran cantidad de vacunas fracasadas a la inoculación (8,11).

Los estudios de virología molecular han dado a conocer la continua evolución del virus (8,11).

El diagnóstico clínico puede ser definitivo en casos fulminantes, pero se requiere del apoyo del laboratorio -comúnmente detectando el virus en el excremento- en los casos no claros. El tratamiento que se sugiere es sintomático, basado simplemente sobre principios de un buen mantenimiento (8).

Como el virus es firmemente invasivo tanto en la población canina silvestre como en la doméstica, la eliminación del virus es difícil; por tanto, el parvovirus canino tipo 2 (CPV-2) seguirá siendo una enfermedad de interés para el médico veterinario dedicado a pequeñas especies (8,11,34).

22. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abood S., Dunn T., Hoskins J., Polley D., Willard M. (1996). Clinical management of canine parvovirus. Canine practice.
- 2.- Anderson M.J: (1986). Parvoviruses. Fields Virology 2nd E.
- 3.- Breathnach R. (1993). Small animal immunization: problems and developments. (Bibliographic citation): Veterinary Surgeon.
- 4.- Buonavoglia C., Cavalli A., Gravino E., Voigt V., Bunoavoglia D. (1994). Intranasal vaccination of pups with maternally derived antibodies with a modified live canine parvovirus. Journal of veterinary Medicine. Series B.
- 5.- Buonaviglia C., Cavalli A., Tempesta M., Voight V., Bonavogilia D., Corrente M. (1995). Intranasal vaccination of pups in the presence of maternally derived antibodies to canine parvovirus (cpv). Evaluation of minimal immunizing dose. New Microbiol.
- 6.- Carmichael L.E. (1983). Immunization strategies in puppies why failures?. Compend Contin Educ. Pract. Vet. Vol. 12
- 7.- Cooper P., Duret C., Wiedemann C. (1993). The effect of different cell cultures on the titration of live attenuated canine parvovirus vaccines. Tierarztliche Umschau.
- 8.- Evans J.M. (1990). Canine parvovirus. Kennel Gazette, - the official journal of the Kennel Club.
- 9.- Fu Z.Y., Qu C.M., Tian K.G. (1994). Preparation of monoclonal antibodies to canine parvovirus and comparing with immune serum in the hemagglutination inhibition test. (BIBLIOGRAPHIC CITATION): Microbiology Beijing.
- 10.- Greenwood N.M., Chalmers W.S., Baxendale W., Thompson H. (1996). Comparison of isolates of canine parvovirus by monoclonal antibody and restriction enzyme analysis. (BILBIOGRAPHIC CITATION): Veterinay Record.
- 11.-Ian Tizard (1990) Inmunologia Veterinaria. 3era edicion.
- 12.- Imbert S., Adelus N., Darree V., Wiedemann C. (1995). A contribution to the early and intensive prophylaxis against canine parvovirois. Kleintierpraxis.
- 13.- James S.G. (1990) Enteritis. Diagnosis of Canine Viral Infections. Gastroenterology: the 1990s. Vol. 23.

- 14.- Jorgensen J.H., Morkholht F.M., Scendsen C.K. (1995). Testing of a new parvovirus vaccine for dogs. (BIBLIOGRAFIC CITATION): Dansk Veterinaertidsskrift.
- 15.- Kolbl S., Tschabrun S., Schuller W. (1995). Investigations on the humoral immune response in puppies after first immunization with different combined vaccines. II parvovirus. Kleintierpraxis.
- 16.- Ku J.L., Seo I.B., Lim C.H. (1994). Histopathological and immunohistochemical studies on the intestinal lesions related to the infected age in spontaneous canine parvovirus enteritis. (BIBLIOGRAPHIC CITATION): Korean Journal of Veterinary Research.
- 17.- Lageveld JPM., Casal J.I., Vela C., Dalsgaard K. (1993) B- cell epitopes of canine parvovirus: distribution on the primary structure and exposure on the surface. (BIBLIOGRAPHIC CITATION): journal of virology.
- 18.- Lurel J.G. (1990) Immunologic mechanisms in gastrointestinal disease. Veterinary Gastroenterology. Vol. 13.
- 19.- Leib M.S., (1993). Gastroenterology: the 1990s (BIBLIOGRAPHIC CITATION): Veterinary clinics of north america, small animal practice.
- 20.- Le Than Hai., Ho Dinh Chuc. (1995). Relationship between excretion of canine parvovirus and immune status in dogs. Khoa Hoc Ky Thaut Thu Y.
- 21.- Lopez D.J., Villouta C.G., Court L.A. (1994). Diagnosis of canine parvovirus type 2 by ELISA. (BIBLIOGRAPHIC CITATION): Avances en ciencias veterinarias.
- 22.- Lungu A., Militaru M., Dinescu G., Ciobotaru E. (1993). Canine parvovirus infections pathology: Lucrari stiintifice Universitatea de Stiinte Agronomice.
- 23.- Maan P.C., Bush M., Appel M.J. (1980) Canine parvovirus infection in south america canids. JAVMA.
- 24.- McCandlish I.A., Thompson H., Fisher E.W. (1981). Maternally derived immunity in canine parvovirus infection. JAVMA.
- 25.- Miyamoto T., Taura Y., Une S., Yoshitake M. (1992). Changes in blastogenic responses of lymphocytes and delayed type hypersensitivity responses after vaccination in dogs. Journal of Veterinary Medical Science.
- 26.- Miyamoto T., Taura Y., Une S., Yoshitake M., Nakama S. (1995). Immunological responses after vaccination pre and post surgery in dogs: Journal of veterinary medical science.
- 27.- Mizak B. (1995). Antigenic drift of canine parvovirus: Magazyn Weterynaryjny.

- 28.- Mizak B. Plucienniczak A. (1995) Antigenic typing of polish isolates of canine parvovirus: Bulletin of the veterinary instutite in Pulawy.
- 29.- Mockett A.P.A., Stash M.S. (1995) Comparing how puppies with passive immunity respond to three canine parvovirus vaccines: Veterinary Medicine.
- 30.- Naveh A., Warner T., Wodowski I. (1995). A rapid self contained immunoblot ELISA test kit for the evaluation of antibody to canine parvovirus in dogs: Immunobiology of viral infections.
- 31.- Nesse LL., hofshagen M., Have P., Moe L. (1995). Antibody response of dogs vaccinated with two different combined vaccines: Norsk Veterinaertidsskrift.
- 32.- esterhaus A.D., Peters A.R. (1993). Novel viral vaccines for small animals. Vaccines for veterinary applications.
- 33.- Peter J.F. (1994). Oterview of the immune system and immunodeficiency diseases. Veterinary clinics of north america: small animal practice. Vol. 24. Number 4.
- 34.- Pollack R.V. (1984). The parvovirus part II. Canine parvovirus. Compend contin educat prac. Vet.