



11621
62

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**INMUNOLOGIA VETERINARIA APLICADA.
" RESPUESTA INMUNE CONTRA
PARVOVIRUS "**

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
MARILU MONTIEL DIAZ**

**ASESOR: DR. ANDRES ROMERO ROJAS.
QFB ERNESTINA RAMÍREZ RIVAS.
MVZ FERNANDO A. MUÑOZ TENERIA.**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2003

A

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



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

ATN. Q. Ma. del Carmen Garcia Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario "Seminario de Inmunología Veterinaria Aplicada." Respuesta Inmune contra Parvovirus."

que presenta La pasante: Marilú Montiel Díaz
con número de cuenta: 8711763-5 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"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Agosto de 1977

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I

DR. Andres Romero Rojas.

II

OFB Ernestina Ramirez Rivas.

III

MVZ Fernando Alberto Muñoz Teneria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*"El mundo está en manos de aquellos
que tienen el coraje de soñar y de
correr el riesgo de vivir sus sueños".*
Paulo Coelho

AGRADECIMIENTOS :

A DIOS:

Por haberme brindado la oportunidad de ver realizada una de las metas más importantes de mi vida.

GRACIAS

A MIS PADRES :

Quienes a base de lucha, sacrificio y cariño pusieron a mi alcance las herramientas para poder salir adelante en la vida, con cariño admiración y respeto.

GRACIAS

A MIS HERMANOS :

Por los momentos inolvidables que hemos compartido, a ustedes también les dedico esta tesina les agradezco todos el apoyo que me brindaron, por creer en mí por que no me dejan vencer por su paciencia y apoyo.

GRACIAS

A MIS AMIGOS :

Por su amistad incondicional, por sus sabios consejos, por creer en mí por su paciencia y apoyo a : Vicky, Oscar, Victor, Robert, Jorge, Miguel, Ana Ma. , Rene.

GRACIAS

A LA UNAM :

Por que a través de la FES-C me permitido alcanzar el sueño de prepararme y me mostró el verdadero sentido de ser profesionista, pero sobretodo el de ser Universitario.

GRACIAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MIS ASESORES :

DR. ANDRES ROMERO R. :

Por su orientación y por el tiempo que me otorgó para poder concluir este trabajo. *GRACIAS*

Q.F.B. ERNESTINA RAMIREZ R. :

Por tu asesoría y paciencia . *GRACIAS*

M.V.Z FERNANDO A. MUÑOZ T. :

Por tu apoyo, y por el tiempo y sobre todo la paciencia en la revisión de este trabajo. *GRACIAS.*

ROSA MA.:

Gracias por tu amistad y por la ayuda en la realización de esta tesina. *GRACIAS.*

A todos aquellos que de alguna manera me apoyaron en la realización de esta tesina .

GRACIAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Y como no agradecer a todos aquellos animales que sirvieron de modelo experimental para mi formación profesional.

GRACIAS

E

LISTA DE FIGURAS :

- Figura 1. Figura Computalizada de la Morfología del Parvovirus Canino.**
- Figura 2. Componentes Estructurales del Parvovirus Canino.**
- Figura 3. Transmisión del virus.**
- Figura 4. Presencia de Diarrea Hemorrágica, Deshidratación y Muerte.**
- Figura 5. Miocarditis por Parvovirus Canino.**
- Figura 6. Necrosis de las Criptas Intestinales.**

LISTA DE TABLAS :

- Tabla 1. Muestra como el Parvovirus afecta a otras especies.**
- Tabla 2. Géneros de parvovirus que afectan a los vertebrados.**
- Tabla 3. Patogenia de la enfermedad.**
- Tabla 4. Distribución del parvovirus.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ABREVIATURAS :

ADCC	Citotoxicidad dependiente de anticuerpos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALT	Alanin amino transferasa
BALT	Tejido asociado a los bronquios.
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
ELISA	Prueba inmunoabsorbente de Enzimas ligadas.
FT	Factor de transferencia.
FVP	Virus de la panleucopenia felina.
GALT	Tejido linfoide asociado al intestino.
HI	Inhibición de la hemoaglutinación.
IM	Intramuscular.
IV	Endovenoso
NK	Natural killer.
PCR.	Reacción en cadena de la polimerasa
PO	Por vía oral.
PVC	Parvovirus canino
PVF	Parvovirus felino.
RNA	Ácido ribonucleico
SC	Subcutáneo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE :

I. - ANEXO

Lista de figuras.

Lista de tablas.

Abreviaturas.

II.- RESUMEN

	1
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES.	7
2.1. - Características del Virus	7
TRANSMISIÓN	11
INCIDENCIA POR EDAD	12
INCIDENCIA POR RAZA	12
SIGNOS CLINICOS	13
PATOGENIA	15
DIAGNÓSTICO	18
8. 1. - Hemograma	18
8. 2. - Química Sanguínea	19
8. 3. - Radiografía Abdominal	19
8. 4. - Serología	19
8. 5. - Virología	20
8. 6. - Necropsia (histopatología)	21
TRATAMIENTO	21
9. 1. - Hidroterapia	22
9. 2. - Antibióticos	22
9. 3. - Restricción de la dieta	23
9. 4. - Antieméticos	23
9. 5. - Antidiarreicos	24
9.6. - Transfusión de sangre completa o de plasma	25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRONOSTICO Y COMPLICACIONES	25
PREVENCIÓN	26
11.1. - Inmunidad después de la infección	26
11.2. - Vacunación	27
11.2.1. - Interferencia de los Anticuerpos maternos	28
11.2.2. - Recomendaciones para la vacunación	29
SALUD PUBLICA	30
RESPUESTA INMUNE CONTRA PARVOVIRUS CANINO	30
13.1. Mecanismos de Defensa Inespecíficos	31
13.1.1. - Boca	31
13.1. 2. - Tracto Gastrointestinal	31
13.1.2.1. - Estomago.	31
13.1.2.2. - Secreciones Biliares	32
13.1.2.3. - Barreras Epiteliales	32
13.1.2.4. - Moco	33
13.1.2.5. - Peristaltismo	34
13.1.2.6. - Hígado	34
13.2. -Respuesta Inmune Contra virus	34
13.2.1. - Respuesta Innata contra Virus	36
13.2.1.1. - Interferón	36
13.2.1.2. - Células NK.	37
13.2.2. -Respuesta Adquirida Contra los virus	37
13.2.3. -Respuesta Inmune Contra la célula infectada	38
13.2.4. - Papel de las Mucosas	38
13.2.5.1. - Inmunidad de las Mucosas	39
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFÍA	45

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PAGINACIÓN DISCONTINUA

II.- RESUMEN:

Dentro de los agentes causantes de la Enteritis viral se encuentra el Parvovirus Canino (PVC), el cual se encuentra distribuido a nivel mundial. El PVC-2 se originó de una mutación genética del parvovirus felino a finales de la década de los 70s. Los miembros de la familia *parvoviridae* poseen un virión muy pequeño y un genoma formado por ADN de cadena sencilla. La replicación del virus ocurre en el núcleo celular, para ello requiere que se generen una o más funciones celulares durante la división de la célula.

La infección por PVC ocurre en forma principal por vía oro fecal. Durante la enfermedad aguda y cerca de 1 a 2 semanas después se eliminan grandes cantidades de virus en las heces fecales de perros infectados. Es probable que todo el género *canis* sea susceptible al PVC; los perros de cualquier edad pueden infectarse, pero la ocurrencia de la enfermedad clínica es casi enteramente en cachorros entre el destete y los seis meses de edad, las razas Doberman Pinscher, Rottweiler, Labrador de capa Negra, Springer Spaniel Ingles, Pit Bull Terrier Americano, Pastor Alemán y Alaskan Malamute son más susceptibles a la enfermedad en comparación con otras razas.

La mayoría de las infecciones por parvovirus son subclínicas, pero en perros que desarrollan la enfermedad de forma clínica mueren. Todos los signos son característicos de la infección por PVC-2 pero rara vez se presentan conjuntamente. Para el diagnóstico de la enfermedad se puede realizar: Biometría Hemática Completa (BHC) observándose leucopenia intensa por linfopenia y granulocitopenia, a menudo con un total de 500 a 2000 leucocitos/ μ l, y en ocasiones aún menos. La distensión del tracto gastrointestinal con gas y líquido en el ileón, son datos radiográficos frecuentes en la enfermedad de parvovirus. Se dispone de la prueba de ELISA que es relativamente sensible y específica para detectar la infección por PVC. Se utiliza PCR como un método específico y sensible para detectar PVC en las heces de perros infectados. Este método también ayuda a diferenciar entre cepas de PVC, virulentos y de las cepas vacunales.

Puede utilizarse la prueba HI (Inhibición de la Hemoaglutinación) con antisuero contra PVC para demostrar el anticuerpo sérico. En el diagnóstico de parvovirus por necropsia presenta lesiones características, que son la necrosis de las células de las criptas intestinales en rápida división, colapso secundario de las vellosidades y dilatación de las criptas con dendritus necróticos. También se observan degeneración mieloide y amplia depleción linfoide.

Lo principal y más importante del tratamiento consisten en atender la enorme pérdida de líquido asociada con la diarrea y los vómitos y prevenir infecciones bacterianas secundarias. Los antibióticos indicados para el control de la sepsis bacteriana son la Cefalotina o Ampicilina combinada con Gentamicina o Amikacina, para el vómito frecuente, se administra Metoclopramida. En caso de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

gastritis se utiliza un bloqueador de receptores H2 como la Ranitidina o Famotidina. Los perros con infecciones por PVC eliminan cantidades masivas de virus en las heces durante su enfermedad. Por lo tanto, se debe instruir al propietario de un perro infectado por PVC para que mantenga a su perro aislado de otros animales, al menos una semana después de su recuperación completa.

La vacunación es un medio de control y prevención de esta enfermedad. Existen vacunas efectivas para la prevención de la infección por PVC-2. Ambas, tanto vivas modificadas como las inactivadas han demostrado su poder inmunizador en animales totalmente susceptibles.

A pesar de que PVC-2 no es un patógeno humano por si mismo siempre debe llevarse a cabo un cuidado adicional en el manejo de materiales fecales de animales diarreicos.

Desde el punto de vista inmunológico, interesa conocer el ciclo de replicación del virus, para poder así prever las oportunidades que tienen los diferentes mecanismos inmunitarios para interaccionar con la partícula viral, con las células infectadas, o con ambas. Normalmente, el ciclo de replicación viral comienza por la unión del virus (virus libre) a la célula huésped a través de receptores específicos (adsorción), estos receptores son los que marcan el tropismo y la especificidad de la infección (no pueden infectar cualquier célula ni a cualquier especie, tienen su tropismo específico), una vez en la célula, el virus elimina su cubierta dejando su ácido nucleico libre (desnudamiento), para iniciar el proceso de replicación viral.

En el caso de los virus ADN, se produce una replicación, formando un ADN viral nuevo. El ADN viral nuevo, mediante transcripción, pasa a ARN viral, el cual mediante traducción, producirá las diferentes proteínas virales y posteriormente el ensamblaje viral.

Los mecanismos de la respuesta innata más activos frente a las infecciones virales están mediados por el interferón y por la activación de las células NK.

La inmunidad adquirida reacciona frente a las infecciones virales, tanto a nivel de la partícula viral, como frente a la célula infectada. Frente a la partícula viral, el mecanismo inmunológico más importante son los anticuerpos, mientras que frente a la célula infectada, son los mecanismos citotóxicos, mediados por células (CD 8+) o por anticuerpos llamada citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) y complemento (vía clásica).

Las mucosas juegan un papel muy importante en la defensa inmunológica del perro, ya que un gran número de agentes patógenos utilizan las mucosas como vía de entrada.

El tejido linfóide asociado a las mucosas forma parte del sistema inmune aunque, con cierta independencia del sistema inmune sistémico. Es el encargado

de proteger las mucosas del perro del ataque de los agentes patógenos, tanto en una respuesta primaria como secundaria. Está formado por nódulos de tejido linfóide que, según su localización, se denominan: GALT y BALT.

La IgA juega un papel importante en la respuesta inmune de las mucosas. Su configuración en forma de dímero, le permite disponer de 4 sitios de unión al antígeno, lo que la hace muy efectiva frente a diferentes antígenos bacterianos, mediante reacciones del tipo ADCC. la IgA presenta gran capacidad para la neutralización de algunos virus, incluso dentro de las células epiteliales. Es la única inmunoglobulina capaz de poder actuar dentro de una célula, pero sobre todo su principal actividad en la defensa de las mucosas es la de evitar la adherencia de bacteria y virus a la superficie del epitelio. La IgA, por tanto puede actuar en tres lugares y de forma distinta. Por un lado, puede unirse al antígeno en la luz intestinal, para evitar la adherencia de virus y/o bacterias a la superficie del epitelio o dentro de los enterocitos, y por último, en el líquido hístico.

Por ser Parvovirus una enfermedad aguda y con una elevada mortalidad y nula existencia de tratamientos específicos, es fundamental el desarrollo de líneas de investigación que aclaren la inmunopatología de la enfermedad y permitan desarrollar nuevas terapias prometedoras que las actualmente existentes.

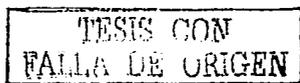
TESIS CON
FALLA DE URGEN

1.- INTRODUCCIÓN :

Desde finales de la década de los 70's se ha reconocido a la Enteritis Viral como una de las causas más comunes de diarrea infecciosa en perros menores de seis meses de edad ⁴. Dentro de los agentes causantes de la gastroenteritis hemorrágica y la miocarditis se encuentra el Parvovirus Canino (PVC)^{4, 7, 19, 20, 25} el cual se encuentra distribuido a nivel mundial. El primer caso fue reconocido en América del Norte en 1978 y, brevemente después, se informó de su existencia en Europa, Australia, y Asia. ^{12, 22}

La identificación de la infección inicia en 1970 como una Enfermedad Entérica Canina Severa, la cual se asoció temporalmente con Un Síndrome de Muerte Súbita en cachorros de 2 a 16 semanas, en el que los cambios fueron cardíacos en lugar de entéricos.²¹ La mortalidad varió, dentro de las camadas, de un 20 a un 100%, sin una aparente predisposición de raza o de sexo. La presentación clínica más común fue la muerte súbita de cachorros entre las 3 y las 8 semanas de edad sin signos. Los cachorros con más de 8 semanas de edad comúnmente presentaron un ataque súbito de disnea seguida de colapso y muerte dentro de las 24 horas posteriores. ^{25, 26}

Actualmente, se ha reconocido que el Parvovirus infectan al cerdo, perro, gato, mapache, visón, bovino y al Humano.⁴⁵ (TABLA 1) Recientemente se ha implicado un Parvovirus en humano, el Parvovirus B-19 que se presenta en diversas afecciones clínicas como Anemia de tipo hemolítica, Artritis reumatoide, Eritema infeccioso, y Fibromialgia. En el perro se han identificado tres tipos de Parvovirus: el canino tipo 1 o virus diminuto canino descubierto en 1967 y del cual



se desconoce su patogenicidad, los relacionados con Adenovirus, los cuales no son patógenos, y el Parvovirus canino tipo 2 (PVC-2) que es el más patógeno y difiere bastante del tipo 1 tanto genética como antigénicamente. ^{2, 23 43, 44}

ESPECIE ANIMAL	NOM. COMUN DEL VIRUS	TIPO DE ENF. QUE PRODUCE
Gato	Virus de la Panleucopenia Felina	Leucopenia, enteritis, hipoplasia cerebral, Ataxia.
Mink	Virus de la enteritis del mink	Enteritis, Panleucopenia.
Perro	Parvovirus canino tipo 2	Leucopenia, Enteritis, Miocarditis.
Cerdo	Parvovirus porcino	Aborto, fetos momificados e infertilidad
Bovinos	Parvovirus bovino	Enfermedad fatal (HADEN) Enteritis.
Ratón	Pequeño virus del ratón	No se conoce que produzca enfermedad en forma natural.
Rata	Virus Kilham de la rata diferentes cepas.	No se sabe que produzca enfermedad en forma natural. forma natural.

TABLA 1: Especies animales que son afectadas por Parvo virus ^{2, 24}

Appel y col. (1978) ⁴ Informaron acerca de un brote de infección de PVC asociado con Diarrea Hemorrágica Mortal, Leucopenia y Necrosis de las Criptas Intestinales y de los Tejidos Linfoides. El virus fue aislado y caracterizado en 1979

¹¹ En ese entonces, el nuevo patógeno canino, desconocido hasta ese momento,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

se tuvo evidencia de que se originó de una mutación genética del Parvovirus felino (PVF), que es el agente causal de la Panleucopenia Felina, esta es una enfermedad de los gatos que se caracteriza por gastroenteritis aguda, leucopenia y una tasa de mortalidad variable después del comienzo de los signos clínicos. El virus que acababa de aparecer, adaptado ahora a un nuevo huésped, mostraba una extraordinaria semejanza con el Parvovirus Felino.^{4, 10, 16, 42, 47}

Appel y col.⁴ informan parte de una serie de reportes que representaba una panzootia mundial, que posteriormente se convirtió en una enfermedad enzootica en los perros de todo el mundo.³⁰ En México, esta enfermedad se convirtió en una epizootia en 1979 y fue hasta julio de 1980 cuando se reportó el primer caso en México.^{4, 17, 45}

En Japón, apariciones similares ocurrieron desde marzo de 1979 y prevaleciendo en el país; el primero caso positivo diagnosticado por HI (Inhibición de la hemoaglutinación) fue detectado en muestras de suero colectadas en octubre de 1978. Pero se reporto que el PVC se infiltra en Japón no antes de julio 1978.³⁰

El virus sobrevivió en su forma original (PVC-2) por lo menos durante cerca de 2 años, aunque todavía puede encontrarse en poblaciones aisladas. Los subtipos antigénicos (PVC-2a y 2b) ahora prevalecen en todo el mundo, aislándose primero de muestras fecales obtenidas en el año de 1980 (PVC-2a) y, de nuevo en 1983-1984 (PVC-2b). Actualmente, el PVC-2a parece algo más común en Europa, el PVC -2b no obstante parece ser el virus más prevaleciente en los EE.UU. y Japón.^{22, 47}

TESIS CON
VALLE DE ORJEN

El virus (PVC-2) está muy relacionado y es muy parecido (98%) en cuanto a su composición antigénica con el virus de la Panleucopenia Felina (FVP), ¹⁴ y al virus de la Enteritis del Mink (MEV), y es muy parecido a cualquiera de los Parvovirus, que afectan a la mayoría de los carnívoros. Estos virus tienen reacción cruzada entre ellos, lo cual se ha comprobado mediante pruebas serológicas y pruebas de protección cruzada. ^{4, 6, 23, 29}

La principal vía de infección es la oro-fecal. El PVC-2 es eliminado en gran cantidad por medio de las heces, entre los 8 y los 10 días post infección, y este puede sobrevivir en el medio ambiente durante varias semanas o meses, e incluso años, si las condiciones son favorables para el virus.

Desde el punto de vista clínico, el Parvovirus es muy resistente a la inactivación con éter y a altas temperaturas y puede mantenerse infectante fuera del huésped durante 5 meses o más. La mayoría de los detergentes y desinfectantes corrientes no consiguen inactivar a estos virus. Las soluciones de cloro (hipoclorito de sodio) son recomendados por ser el más efectivo agente viricida. ^{25, 32, 43}

2.- ANTECEDENTES :

2.1.- CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS :

Los virus son partículas muy pequeñas formadas por un núcleo, compuesto por ácido nucleico, rodeados por una capa de subunidades proteicas que se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

repite. Estas últimas capas se llaman cápside, y las subunidades que la constituyen reciben el nombre de Capsómeros (FIGURA 2) ⁴⁵.



FIGURA 1 .- Figura computalizada de la morfología del Parvovirus Canino

El parvovirus canino tipo2 (PVC-2) se originó de una mutación genética del Parvovirus Felino a finales de la década de los 70s. Sufrió otras mutaciones para adaptarse mejor a su nuevo huésped, dando por lo tanto como resultado una nueva cepa. En 1980 la cepa original de PVC-2 evoluciona a la cepa denominada PVC-2a y en 1984 surgió una nueva variación de cepa denominada PVC-2b. Todas estas son adaptaciones genéticas que permiten al virus replicarse y diseminarse más eficazmente, ampliando a la vez el espectro de los hospederos.

18, 25.

El PVC-2 pertenece a la familia *parvoviridae*, (FIGURA 1) es un virus pequeño con tamaño de 23 nm, no envuelto de simetría icosaédrica, con una sola cadena de ADN y consta de tres polipéptidos estructurales, con un peso

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

molecular de 67000, 70000 y 85000, denominados VP67, VP70, VP85 respectivamente. El VP70 representa el 85% de las proteínas de este virus, VP67 el 8% y el VP85 el 7%. Estos polipéptidos corresponden a las regiones antigénicas virales y son los dominios y hemoaglutininas del PVC. ^{14, 22, 46}

Los miembros de la familia *Parvoviridae* poseen un virion muy pequeño y un genoma formado por ADN de cadena sencilla. Existen dos géneros de la familia parvoviridae cuyos miembros infectan a los vertebrados y se replican de manera autónoma: a) Los Parvovirus y b) Los Dependovirus (TABLA 2), que son defectuosos y dependen de un virus cooperador, generalmente un Adenovirus.

26,41

FAMILIA (Sub fam.)	Genero	Tipo Especies	Hospedero
Parvoviridae:	Parvovirus	Mice minute virus	Vertebrados
<u>Parvoviridae</u>	Erythrovirus	B19 virus	Vertebrados
	Dependovirus	Adeno-associated virus 2	Vertebrados
<u>Densoviridae</u>	Densovirus	Junonia coenia densovirus	Invertebrados
	Iteavirus	Bombyx mori densovirus	Invertebrados
	Brevidensovirus	Aedes aegypti densovirus	Invertebrados

TABLA 2. Genero de Parvovirus que afectan a los Vertebrados ⁴⁶

Los parvovirus son virus muy pequeños con, probablemente 32 capsómeros de 3 a 4 nm de diámetro cada uno aproximadamente. La medida de las médulas van de 14 a 17 nm y una cápside cúbica que encierra el genoma viral compuesto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

por una banda simple de DNA, con un contenido porcentual de 41% de guanina y un 53% de citosina.⁴³

La replicación del virus ocurre en el núcleo celular, para ello requiere que se generen una o más funciones celulares durante su 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.⁴³



FIGURA 2 : Componentes Estructurales del Parvovirus.⁴³

Algunas características del virus tienen importancia desde el punto de vista clínico. En primer lugar, los parvovirus son resistentes a la inactivación y pueden mantenerse infectantes fuera del huésped durante 5 meses o más.²⁵

El PVC es el virus más resistente que se conoce; resiste el calor a 60 °C durante 1 hora, resiste a un pH de 3, así como al tratamiento con éter. En pruebas de laboratorio sobrevive en el medio ambiente por meses; siendo infectante por más de 12 meses a -20° C, reduce su viabilidad a 4° C por 12 meses y es

inactivado a 20° C o más en 2 meses. A 37° C los títulos de hemoaglutinación en muestras altamente contaminadas se reducen a menos de 1:10 después de un mes. En pruebas de campo en áreas expuestas al medio ambiente, sobreviven por más de 5 meses, aunque su capacidad infectante no antes de 4 meses, puede sobrevivir hasta 7 meses en lugares cubiertos por sombra constante y/o intermedia, como la sombra de árboles y arbustos, que además proporcionan un ambiente húmedo constante. La variación en la sobrevivencia del virus puede estar relacionada al medio ambiente inmediato, ya que las heces que pierden 2 terceras parte de su peso original, pierden poder infectante, por lo que posiblemente algunos compuestos fecales ayuden a conservar viable al virus. No lo afectan los detergentes por carecer de envoltura lipoproteica. El hipoclorito de sodio (cloro de uso domestico) a una dilución 1:32, es el único agente desinfectante efectivo contra el PVC-2. ⁴¹

3.- TRANSMISIÓN :

La infección por PVC ocurre en forma principal por vía oro fecal. Durante la enfermedad aguda y cerca de 1 a 2 semanas después, se eliminan grandes cantidades del virus en las heces fecales de perros infectados. (FIGURA 3).

Se cree que la persistencia del virus en el medio ambiente es más importante para perpetuar la enfermedad, que la presencia de portadores sanos crónicos. La eliminación activa del virus ocurre hasta las primeras 2 semanas después de la infección ²⁵

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

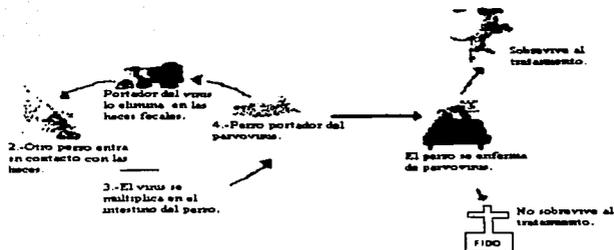


FIGURA 3. Transmisión del Parvovirus

4.- INCIDENCIA POR EDAD :

Los perros de cualquier edad pueden infectarse, pero la ocurrencia de la enfermedad clínica es en su mayoría en cachorros entre el destete y los 6 meses de edad. Los cachorros menores de 6 semanas por lo general se encuentran protegidos por la inmunidad materna pasiva, en tanto que la mayor parte de los animales adultos han sido inmunizados por infección subclínica. ^{2, 5}

5.- INCIDENCIA POR RAZA :

Es probable que todas las especies de la familia *Canidae* sean susceptibles a PVC. Pero en las poblaciones de perros domésticos, parecería que los Doberman Pinscher, Rottweiler, Cobradores de Labrador de capa Negra, Springer Spaniel Ingles, los Pit Bull Terrier Americano, los Pastor Alemán y Alaskan

malamute, corren un mayor riesgo de enfermarse gravemente en comparación con otras razas. ⁶⁰ Los perros no vacunados tienen una posibilidad de infectarse, de 13 veces mayor que los perros vacunados. ²⁵

6. -SIGNOS CLINICOS:

Los signos pueden ser extremadamente variables y dependientes de la edad (para cachorros menores de 3 meses de edad), la inmunidad, los agentes co-patógenos (parásitos, bacterias entéricas, virus) y de la dosis de infección.

El hacinamiento y las condiciones higiénicas deficientes reducen la posibilidad de una inmunización satisfactoria en las perreras, pero no agravan la enfermedad en los perros enfermos. Los signos pueden variar en la misma camada. La dosis del virus y el tipo antigénico puede influir sobre la intensidad de la enfermedad. Los cachorros infectados con PVC-2a pueden morir en forma aguda aún antes de que aparezca la diarrea. ²⁵



FIGURA 4. - Presencia de Diarrea Hemorrágica, Deshidratación y Muerte.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La mayoría de las infecciones por parvovirus son subclínicas, pero en perros que desarrollan la enfermedad de forma clínica presentan: Anorexia, depresión, fiebre, vómito, diarrea líquida (puede ser profusa y hemorrágica), y deshidratación. (FIGURA 4).

Puede desarrollarse hipotermia, ictericia o diátesis hemorrágica (CID) en forma terminal en aquellos con sepsis bacteriana o endotoxemia. Sin embargo, las bacterias de la flora intestinal normal, principalmente las gram-negativas, pueden invadir la corriente sanguínea a través de las lesiones profundas de la mucosa intestinal causada por el PVC. La invasión de bacterias puede conducir a endotoxemia o a septicemia, con un empeoramiento rápido de los signos clínicos y muerte posible del animal por choque endotóxico. ^{14, 16, 17}

Puede ocurrir la muerte en casos graves, en particular en las razas susceptibles y en cachorros muy jóvenes, con frecuencia esto es atribuible a la deshidratación, al desequilibrio electrolítico o al choque endotóxico por la sepsis bacteriana fulminante relacionada con la leucopenia.

La gravedad de la enfermedad clínica puede aumentar por factores como el estrés, condiciones de hacinamiento o suciedad en los criaderos, infecciones bacterianas secundarias y enfermedades concurrentes como el Moquillo canino, Coronavirus, Salmonelosis, Campilobacteriosis y parásitos intestinales. ⁴¹

En perros adultos no inmunizados, quizás sean comunes las infecciones leves o inaparentes que causan seroconversión sin ningún signo clínico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La miocarditis por parvovirus perinatal es prácticamente inexistente. Los signos de la miocarditis por parvovirus (*FIGURA 5*) incluyen disnea debido a la Insuficiencia Cardíaca Aguda, muerte súbita por arritmias, y a veces la aparición tardía de Insuficiencia Cardíaca Congestiva Crónica por fibrosis crónica del miocardio. ²⁸



FIGURA 5. Miocarditis por Parvovirus

7.- PATOGENIA :

El parvovirus se disemina con rapidez de un perro a otro por exposición oronasal a partir de heces contaminadas. (*TABLA 3*). La replicación del virus se inicia en el Tejido linfóide de la orofaringe, linfonodos mesentéricos y el timo, y se diseminan a las criptas Intestinales (del Intestino Delgado). Luego de la viremia (esta es considerable en el plasma de 1 a 5 días después de la infección), el PVC-2 se localiza de manera predominante en el epitelio gastrointestinal que recubre la lengua, la mucosa oral del esófago, el intestino delgado y el tejido

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

linfoide, como el timo, linfonodos y la medula ósea. También se aísla de los pulmones, bazo, hígado, riñones y miocardio.

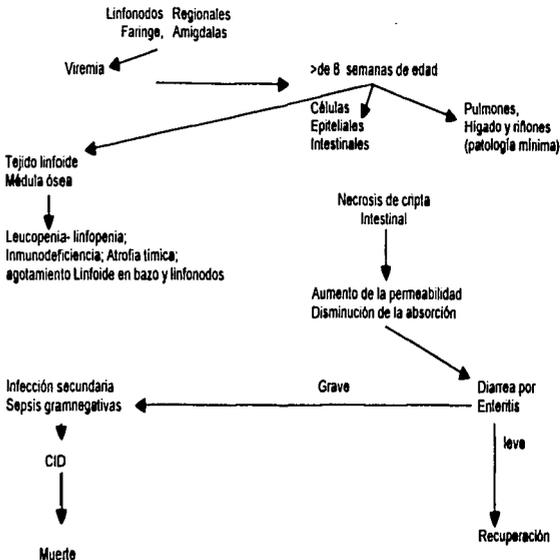
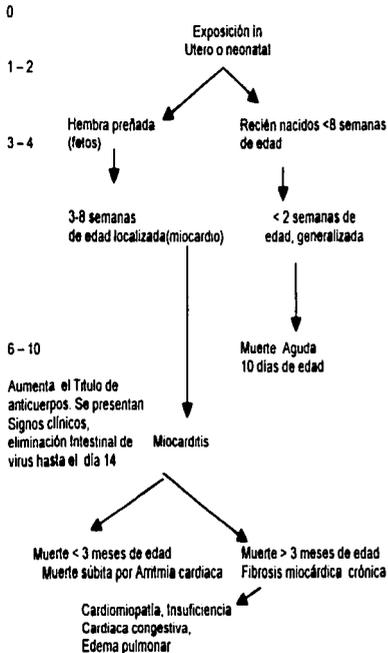
Normalmente, las células epiteliales de las criptas intestinales maduran en el intestino delgado y a continuación migran del epitelio germinal de las criptas intestinales a la punta de las vellosidades. Al llegar a la punta de las vellosidades, las células epiteliales intestinales adquieren su capacidad de absorción y ayudan en la asimilación de los nutrientes. El PVC infecta el epitelio germinal de las criptas intestinales y origina la destrucción y colapso del epitelio. Como resultado se deteriora el recambio normal de células (por lo general 1 a 3 a días en el intestino delgado) y se acortan las vellosidades. Este virus también destruye precursores mitóticamente activos de leucocitos circulantes y células linfoides. En infecciones graves, los resultados suelen ser neutropenia. Las infecciones bacterianas secundarias con daño intestinal provocan bacteremia, endotoxemia y CID. La excreción activa de PVC-2 inicia al 3er o 4to día de la exposición, por lo general antes que haya signos clínicos manifiestos. Este virus se elimina de manera extensa por las heces durante un máximo de 7 a 10 días. Es muy probable que sea muy importante el desarrollo de anticuerpos intestinales locales para suprimir la excreción fecal de parvovirus. Pueden detectarse títulos séricos de anticuerpos tan temprano como 3 a 4 días después de la infección y permanecer bastante constantes por lo menos 1 año.¹⁵

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PATOGENIA:

Exposición oronasal

Exposición oronasal
Días post-inoculación



TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

TABLA 3. PATOGENIA DEL PARVOVIRUS ¹⁵

8.- DIAGNÓSTICO :

Se puede considerar que el inicio súbito de diarrea sanguinolenta de mal olor, en un perro joven (<de 2 años) indica infección por PVC-2.¹¹ Sin embargo, no todos los perros con diarrea sanguinolenta (con vómito o sin el) están necesariamente infectados por parvovirus. También deben considerarse otras infecciones bacterianas secundarias. ⁵ el Moquillo canino y la Hepatitis infecciosa canina, la Salmonelosis, las parasitosis por helmintos, Giardiasis y la Coccidiosis, entre otras causas, pueden producir diarrea sanguinolenta en algunos perros. Todos los signos clínicamente característicos de infección por PVC-2 rara vez se presentan conjuntamente. ⁴¹

8.1.- HEMOGRAMA: :

La biometría hemática completa (BHC) es muy útil debido a que la mayoría de los perros con Enteritis por parvovirus desarrollan leucopenia intensa por linfopenia y granulocitopenia, a menudo con un total de 500 a 2,000 leucocitos/microlitro, y en ocasiones aún menos. Hay una pérdida de neutrófilos maduros a través de la mucosa intestinal dañada, y a través del daño a la médula ósea (mielopoyesis) por el virus. Una neutrofilia de rebote indica el inicio de la recuperación. ^{3, 29}

El hematocrito puede estar normal o moderadamente bajo debido a hemorragia intestinal (en especial es notoria después de la rehidratación), o puede estar elevado debido a la deshidratación (hemoconcentración). ^{3, 5, 11}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.2.- QUÍMICA SANGUÍNEA :

Las anomalías de la química sanguínea son variables e inespecíficas, como trastornos electrolíticos (hipopotasemia), hiperazoemia prerrenal e incremento de la bilirrubina y las enzimas hepáticas (ALT Y FAS). ^{5.11}

8.3.- RADIOGRAFIA ABDOMINAL :

La distensión del tracto gastrointestinal con gas y líquido en el íleon son datos radiográficos frecuentes en la enteritis por parvovirus y deben ser diferenciadas de las obstrucciones del intestino delgado (ej. Cuerpos Extraños o intususcepción). Se debe de palpar con cuidado el abdomen para descartar una obstrucción mecánica. Las radiografías con medio de contraste de bario a menudo revelan irregularidades en la mucosa del intestino (corrugación y festonado) con tiempo de tránsito prolongado. ^{5.11}

8.4.- SEROLOGIA :

La determinación de anticuerpos anti PVC en suero no es suficiente para el diagnóstico en suero porque, cerca de un 95% de los perros en la población han tenido exposición previa por vacunación. ⁵

El detectar IgM específica por examen de anticuerpo fluorescente indirectos (FIA) o el procedimiento del 2-mercaptoetanol proporciona datos serológicos de infección reciente, ya que la IgM sólo se encuentra en las primeras semanas después de la infección. ^{5.11}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.5.- VIROLOGIA :

El método más práctico para detectar la presencia de el virus en las heces (de preferencia de muestreo fecal directo desde el recto) es el Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA) con filtro de membrana (parvo-test, idexx).¹³ Esta prueba es relativamente sensible y específica para detectar la infección por PVC- 2. Sin embargo el periodo de eliminación es breve por lo que se realiza a los 5 - 7 días de la enfermedad clínica, porque de los 10 -12 días de la infección natural, el antígeno viral pocas veces se detecta. Los resultados positivos pueden ser inducidos por las vacunas atenuadas (puede dar un resultado falso positivo en perros de 5 a 12 días de la vacunación). En ocasiones ocurren falsos negativos (las heces acuosas pueden diluir el antígeno) y hay que repetir la prueba 48 horas después, si la sospecha sigue siendo PVC. ^{5,11} También se pueden usar métodos inmunquímicos para detectar virus en cultivo de tejidos. Se utiliza PCR como un método específico y sensible para detectar PVC en las heces de perros infectados. Este método también ayuda a diferenciar entre las cepas de PVC virulentos de las cepas vacunales.

Como regla general, el parvovirus causa hemoaglutinación de eritrocitos. Puede utilizarse la HI (Inhibición de la Hemoaglutinación) por antisuero PVC-2 para demostrar el anticuerpo sérico. La presencia de un título de HI alto en una muestra de suero aislado obtenido después de que el perro ha estado clínicamente enfermo por tres días o más es diagnóstico de infección por PVC-2 ⁵

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.6.- NECROPSIA (histopatología) :

El diagnóstico de parvovirus por necropsia se basa en la detección de las lesiones histopatológicas características, que son necrosis en las células de las criptas intestinales en rápida división (FIGURA 6), con colapso secundario de las vellosidades y dilatación de las criptas con dendritas necróticas. También se observan degeneración mieloide y amplia depleción linfocitaria diseminada. ^{3, 4, 11}



FIGURA 6. NECROSIS DE LAS CRIPTAS INTESTINALES.

9.- TRATAMIENTO :

El tratamiento es básicamente de sostén, siendo lo más importante del tratamiento en PVC la rehidratación y en atender la pérdida de líquidos asociados con la diarrea y los vómitos y el prevenir infecciones bacterianas secundarias. ^{3, 25} Por lo que se recomienda seguir el protocolo para el tratamiento general de las gastroenteritis agudas no específicas, siendo los principales

objetivos de dicho tratamiento el restaurar y mantener el equilibrio hidroelectrolítico, además de minimizar la pérdida de líquidos. ^{3,5}

9.1.- HIDROTERAPIA :

Lo fundamental del tratamiento es la rehidratación y la corrección de los trastornos electrolíticos. En casos graves, se prefiere la infusión intravenosa de líquidos y electrólitos (ejemplo Ringer con lactato complementado con potasio). También se puede añadir dextrosa a los líquidos IV en una solución al 2.5% para el control de la hipoglucemia complicada con sepsis. Se evita la administración de líquidos por vía subcutánea en perros que presenten leucopenia intensa, porque hay una alta recurrencia de infecciones secundarias, como celulitis y necrosis tisular en el sitio de administración.

La vía oral debe ser evitada, por lo menos hasta que hayan pasado 24 horas desde que el perro dejó de vomitar y preferentemente una vez que se haya detenido la diarrea. ^{5, 11, 25}

9.2.- ANTIBIÓTICOS :

Los antibióticos están indicados para el control de la sepsis bacteriana que pone en peligro la vida del paciente. Inicialmente se administran antibióticos de amplio espectro debido al daño en la mucosa y a una sepsis potencial. Se pueden emplear la Cefalexina a una dosis de 20-40 mg/kg cada 8 horas IV, I.M, S.C, combinada con Gentamicina a una dosis de 4 a 7 mg /kg. I.M, S.C cada 12 horas, el primer día y luego cada 24 horas. O puede utilizarse la Amikacina a

una dosis de 5 a 10 mg/kg, I.M, cada 8 a 12 horas en especial en aquellos perros que tengan leucopenia intensa o vómito. ^{5.11}

9.3.- RESTRICCIÓN DIETÉTICA :

No administrar nada por vía oral (las necesidades de líquido se satisfacen por infusión IV) hasta que el vómito ha cesado al menos en 24 a 48 horas después de que el animal deja de vomitar y se le da una nutrición microenteral, proporcionando por vía oral, pequeños volúmenes de líquidos y poco a poco se pasa a una papilla de dieta blanda de arroz hervido y pollo, queso cottage, carne picada magra cocida (relación 4:1 de cereal y proteínas) o alimento comercial y se da un tercio de sus requerimientos energéticos de mantenimiento y se incrementa la dieta de forma gradual hasta cubrir las necesidades del paciente. En caso de vomito durante la alimentación forzada, se recomienda alimentar con una sonda Nasogástrica. Cuando el animal no vomita se debe dar de comer aunque la diarrea continúe. Una dieta con fibra elevada y poca grasa es una buena opción para estimular la motilidad intestinal. ^{5.11}

9.4. -ANTIEMÉTICOS:

Para el vómito frecuente y persistente que ocurre en la infección por PVC el fármaco de elección es la Metoclopramida (antagonista dopaminérgico) a una dosis de 0.2 a 0.4 mg / kg cada 8 horas SC o IM, esta es más efectiva por infusión continua de 1 a 2 mg / kg cada 24 horas diluido en los líquidos por vía IV. En casos de gastritis, también es muy útil el control de las secreción ácido

gástrica con un bloqueador de receptores H2 como la Ranitidina a una dosis de 1 a 4 mg / kg cada 6 a 12 horas, o Famotidina a una dosis de 5 a 10 y hasta 20 mg / kg cada 12 o 24 horas. Existen alternativas mas potentes en casos refractarios a la metoclopramida como el Zofran (ONDASETRON) recomendado a una dosis de 0.2 mg / kg cada 12 horas P.O. I.M, IV (su promedio es de \$250.00 por día, para un perro de 10 kg), el cual ayuda a los pacientes con PVC a controlar el vómito constante. Existe una alternativa más para el control del vómito, el uso de fenotiacinicos con acción central que inhiben la zona de disparo de los quimiorreceptores a dosis altas. El mas usado es la Clorpromazina a una dosis de 0.5mg / kg cada 6 a 8 horas, SC o IM, 0.05 mg / kg IV) y Proclorperazina a una dosis de 0.1 a 0.5 mg / kg cada 6 a 8 horas, IV, SC o IM. controlan el vómito sin causar sedación excesiva, pero no se emplean hasta que la deshidratación se controle porque el bloqueo alfa que provocan causa vasodilatación arteriolar con mayor intensificación de el efecto hipotensor. ^{5, 8, 27}

9.5.- ANTIDIARREICOS :

La diarrea por parvovirus con frecuencia es autolimitante es decir que su empleo es controvertido ya que en general no se recomiendan los antidiarreicos anticolinérgicos porque suprimen las contracciones segmentarias, lo cual puede acelerar los tiempos de tránsito gastrointestinal ³¹ por lo que el tratamiento para controlarla a menudo no es necesario, siempre y cuando se cubran las necesidades de líquidos; sin embargo, cuando la diarrea es profusa y persistente,

se administra subsalisilato de bismuto oral o loperamida (imodium) a una dosis 0.1 a 0.2 mg / kg cada 6 a 8 horas. ⁵

9.6.- TRANSFUSION DE SANGRE COMPLETA O PLASMA :

En ocasiones se necesita infusión de sangre o plasma, que puede ser lo indicado para el tratamiento de la hipovolemia, debido a la pérdida intestinal severa de sangre o proteínas ¹³ (hipoproteinemia, en especial hipoalbuminemia) y en algunos cachorros estables pero hipoproteínemicos pueden ser útiles los coloides (Dextran 10-40 ml / kg por día IV, en bolo hasta observar el efecto) además de los cristaloides. ^{5, 11}

10.- PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES :

La mayor parte de los perros con parvovirus canino se recuperan (depende mucho la edad) si se tratan en forma apropiada en el control de la deshidratación y la sepsis bacteriana. Algunos animales comienzan a recuperarse 3 a 4 días después de sobrevivir a la enfermedad.

Sin embargo, algunos mueren por la sepsis bacteriana y endotoxemia resultado de la leucopenia, inmunosupresión y ruptura de la barrera de la mucosa intestinal causado por el PVC. En general, cuanto más joven sea el animal, mayor porcentaje de mortalidad, se ha encontrado.

Otras complicaciones pueden incluir hipoglucemia (tal vez secundario a sepsis), hipoproteinemia, anemia, intususcepción, enfermedad hepática, signos del sistema nervioso central (quizás por la presencia de toxinas bacterianas o

infecciones de estas al SNC, así como trastornos metabólicos y numerosas infecciones bacterianas secundarias, como endocarditis, tromboflebitis, neumonía (causada por aspiración en algunos perros), infección del tracto urinario, abscesos en el sitio de inyección, salmonelosis y campilobacteriosis intestinales. ^{5.11}

11.- PREVENCIÓN (reducción de la exposición) :

Los perros con infecciones por PVC eliminan cantidades masivas de virus en las heces durante su enfermedad. Esto, así como los fomites y los sitios que contaminan, son altamente infectantes para otros perros. Por lo tanto, se debe instruir al propietario de un perro infectado por PVC para que mantenga a su perro aislado de otros animales al menos una semana después de su recuperación completa. ^{5.11}

11.1.- INMUNIDAD DESPUÉS DE LA INFECCIÓN :

Un cachorro que se recupera de Enteritis por PVC-2 es inmune a una nueva infección cuando menos durante 20 meses y tal vez toda la vida. En una exposición a las cepas de PVC-2, los cachorros protegidos no tendrán un incremento del título serológico, signos manifiestos de la enfermedad o eliminación de virus por las heces. En general, existe una buena correlación entre el título de anticuerpos sérico, determinado mediante pruebas de IH o NV, y resistencia a la infección. Los títulos de anticuerpo séricos permanecen altos durante mucho tiempo después de la enteritis por PVC-2, incluso sino ocurre una nueva exposición; si disminuyen es posible una infección localizada, pero no es

factible que se presente viremia y una enfermedad, generalizada. Aunque el anticuerpo secretorio intestinal (IgA) ayuda a proteger contra la entrada de PVC-2, es posible que no tenga un lugar en la duración prolongada de la inmunidad protectora porque los títulos de anticuerpos derivados del intestino no persisten más de 15 días después de la infección. ^{3, 5, 11}

11.2.- VACUNACIÓN :

La vacunación es un medio eficaz de control y prevención de del parvovirus canino. ^{3, 5, 11} Las vacunas están generalmente disponibles para la prevención de la infección.

Existen vacunas tanto de virus vivo como de virus inactivado y ya está demostrada su habilidad para proteger a los cachorros eficientemente. ^{3, 22, 35} Las vacunas inactivadas sin embargo, proporcionan sólo una limitada inmunidad contra la infección. Aunque pueden proteger a los perros durante varios meses contra la enfermedad, se puede tener la infección de manera subclínica ^{39, 40} por lo que la duración de la inmunidad es de menos de 1 año en las vacunas inactivadas. En contraste, la mayor eficacia de las vacunas vivas modificadas ha sido demostrada, permitiendo una duración de la inmunidad de al menos 2 a 3 años. ¹³ Como se mencionó anteriormente, las pruebas serológicas resultantes difieren entre diferentes laboratorios, pero la mayoría de los investigadores han reportado que títulos HI mayores de 1:80 son protectores, al desafío oro nasal de PVC-2. Los títulos menores de (1:40) pueden prevenir la enfermedad (suprimir la viremia), pero no la infección. ^{5, 35}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11.2.1. -INTERFERENCIA DE LOS ANTICUERPOS MATERNOS:

Aunque la diseminación de la vacunación contra el parvovirus a reducido en forma marcada la ocurrencia de la enfermedad en Norteamérica, la enteritis por parvovirus continúa siendo un problema conforme se acercan al final de la protección de los anticuerpos maternos, entre las 6 y 20 semanas de edad.^{3, 28, 34} Esto es a pesar de la vacunación debido al periodo de susceptibilidad cuando los anticuerpos maternos son demasiado bajos para proteger, pero al mismo tiempo lo suficientemente elevados para interferir en la respuesta a la vacunación.

En las primeras semanas de vida, los anticuerpos maternos protegen al cachorro de la infección, pero al mismo tiempo también interfieren con la inmunización activa.^{3, 5, 33}

Conforme el nivel de anticuerpos maternos declina gradualmente, existe un periodo de 2 a 4 semanas en las cuales todos los cachorros son refractarios a la vacunación pero susceptibles a la infección si son expuestos.

Casi todas las aparentes "fallas de vacunación" en cachorros son resultado de exposición a la infección durante este periodo crítico de susceptibilidad.³⁴

Debido a que la edad en la cual los cachorros pueden responder a la vacunación contra PVC no es predecible, los protocolos eficaces utilizan series de vacunaciones^{5, 10}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11.2.2.- RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACIÓN :

Ventajas de las vacunas de PVC-2 atenuadas o de virus vivo modificado (VVM) sobre las vacunas inactivadas (muertas)

- Son la mejor opción en la protección
- Es más rápido el inicio de protección (tan pronto como 1 a 3 días)
- Prolongación del periodo de protección (> < 20 meses)
- Mejor capacidad para sobrepassar la interferencia de los anticuerpos maternos.
- Prevención de la eliminación de PVC virulentos si es expuesto (las vacunas muertas protegen sólo contra la enfermedad clínica, pero no previenen la infección subclínica o la eliminación).
- En cachorros, se inicia una serie de vacunaciones a las 6 a 8 semanas de edad y se vacuna cada 3 o 4 semanas hasta las 16 semanas y de preferencia a las 18 semanas de edad. No se espacian las vacunaciones a menos de dos semanas de intervalo, debido a que la interferencia por intervalos cortos puede disminuir la eficacia de la vacuna.
- En perros no vacunados de 16 semanas de edad o mayores se administran dos dosis de vacunas a intervalos de 2 a 4 semanas.
- Revacunar (refuerzo) a los animales cada año; es lo ideal y que las hembras se revacunen dos semanas antes de la cruce para obtener títulos altos de anticuerpos y ser transferidos a los cachorros.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Se utilizan vacunas de virus vivo modificado en animales gestantes y en cachorros menores de cinco semanas de edad (Por ejemplo en vacunación temprana en cachorros que fueron privados de calostro).⁵

12.- SALUD PUBLICA :

No ha sido posible encontrar en diversos estudios prueba alguna de infección humana por PVC-2,⁴⁵ incluso en personal de perreras en sitios intensamente contaminados, aunque aparentemente las personas pueden actuar como un vehículo de transporte pasivo del virus entre los perros. A pesar de que el PVC-2 no es un patógeno humano por si mismo siempre debe llevarse a cabo un cuidado adicional en el manejo de materiales fecales de animales diarreicos.⁵

13.- RESPUESTA INMUNE CONTRA PARVOVIRUS CANINO :

Hasta el momento no hay una investigación amplia sobre el efecto de la infección por PVC en los mecanismos de defensa específicos e inespecíficos por lo que iniciaremos analizando las barreras que debe pasar el virus hasta su instalación tratando de relacionarlo con los mecanismos de inmunidad ya establecidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13.1.- MECANISMOS DE DEFENSA INESPECÍFICOS :

13.1.1.- BOCA

En la boca se secreta la saliva la cual contiene peroxidasas que son generadas por la flora bacteriana de la zona y sustancias bactericidas como la lisozima, además de contener anticuerpos IgA. ^{1, 40}

13.1.2.- TRACTO GASTROINTESTINAL :

13.1.2.1.- ESTOMAGO :

Es una poderosa trampa viricida que limita el número de bacterias y virus viables que acceden al intestino delgado. A un pH inferior a 4.0 se produce una importante actividad que se hace total a un pH 3.0. El efecto antiviral del pH bajo es en gran parte directa pero también es importante el incremento de la actividad proteolítica, junto con la acidez. Además, dado que existen diferencias en cuanto a la susceptibilidad de las bacterias a los pH bajos, algunas especies pueden resultar seleccionadas para beneficio del hospedador.

No resulta sorprendente que la actividad gástrica puede también reducir la antigenicidad de las moléculas ingeridas y de forma opuesta, que la inmunogenicidad de los antígenos administrados por vía oral pueda ser incrementada con cimetidina, que reduce el pH gástrico. ^{36, 37}

13.1.2.2.- SECRECIONES BILIARES :

Las secreciones biliares han sido relacionadas con el tratamiento de los microorganismos. Las sales biliares tienen importancia en la inactivación de virus con cápside que contengan algunas bacterias, si bien son resistentes a las sales biliares conjugadas, son inhibidas por los ácidos biliares libres.³⁶

13.1.2.3.- BARRERA EPITELIAL :

La superficie epitelial constituye una barrera relativamente eficaz frente a la entrada de macromoléculas, pero la inflamación puede comprometer esta capacidad. El enterocito es una frontera crítica con la que tiene que interactuar los agentes patógenos o sus productos. Así en las infecciones víricas, la absorción de virus por los receptores celulares superficiales es un primer paso esencial para la patogenicidad. De igual modo la capacidad de las bacterias para adherirse a las superficies epiteliales es un importante factor de virulencia. En general, las moléculas de los receptores superficiales del enterocito que interactúan con los agentes patógenos son glucolípidos y glucoproteínas de la superficie celular. En el caso de PVC esta posibilidad de instalarse del virus se incrementa por el hecho de que es probable que el virus también se instale en el tejido llegando a través de linfa y sangre.

La superficie epitelial del intestino se renueva continuamente. Las células se generan por división en las criptas, desde donde migran hasta las vellosidades y son eliminadas. Durante esa migración las células de las criptas tienen una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

función principalmente secretora mientras que las células maduras de las vellosidades poseen funciones de digestión y absorción. Es posible que la eliminación de las células mucho antes de que estén caducas, asegura que no queden células dañadas que constituyan un foco iniciador de una infección. También puede conseguirse que los enterocitos solamente permitan que los agentes patógenos se les adhieran y los infecten durante un tiempo mínimo, constituyendo una "escalera mecánica" que se mueve hacia el agente infeccioso. Se ha comprobado que la generación y la pérdida de células están influidas por un gran número de estímulos. ^{36, 37}

13.1.2.4.- MOCO :

Además de sus funciones en la lubricación de la superficie epitelial y en la protección de la misma de los efectos del pH bajo, el moco también tiene un importante papel defensivo frente a los microorganismos. Es capaz de atrapar bacterias y nematodos, facilitando de ese modo su eliminación. También se ha demostrado que las moléculas del moco poseen regiones que imitan a los receptores para las bacterias situados sobre las células epiteliales, por lo que esto puede favorecer la captura de bacterias. La importancia de la capa de moco en la defensa se pone de manifiesto por el hecho de que algunas bacterias entericas de mayor eficiencia, como *Vibrio cholerae*, producen enzimas mucolíticas que les permiten alcanzar la superficie de las células epiteliales. Por último, se ha apuntado que la capa de moco actúa como soporte de otras sustancias antimicrobianas, como IgA, lisozima y lactoferrina. ^{36, 37}

13.1.2.5.- PERISTALTISMO :

Probablemente éste es el principal factor que interviene en la reducción del número de bacterias en el interior del intestino delgado. Su eficacia es tal que la capacidad de adherirse a la superficie epitelial a través de un receptor específico es posiblemente un requisito esencial para los microorganismos que colonizan el intestino delgado. ^{36, 37}

13.1.2.6.- HÍGADO :

La capacidad fagocitaria del hígado constituye una importante segunda línea de defensa frente a los antígenos microbianos. Puede detectarse la presencia de endotoxinas bacterianas en la sangre venosa portal y en las células hepáticas de Kupffer pero sólo raramente en la sangre sistémica, lo que indica que el hígado es un sistema normal de limpieza. Esta puede ser la explicación de por qué los pacientes con alteraciones hepáticas presentan mayores niveles de anticuerpos frente a los antígenos bacterianos.

13.2.- RESPUESTA INMUNE CONTRA VIRUS :

Dependiendo de la naturaleza del agente infeccioso, la respuesta inmune utilizará sus recursos más efectivos. En las infecciones víricas se desarrollan diferentes mecanismos de defensa, tanto frente al virus libre, como contra la célula infectada.

Desde el punto de vista inmunológico, interesa conocer el ciclo de replicación viral, para prever las oportunidades que tienen los diferentes mecanismos inmunitarios para interaccionar con la partícula viral, con las células infectadas, o con ambas. Normalmente, el ciclo de replicación viral comienza por la unión del virus (virus libre) a la célula huésped a través de receptores específicos (adsorción) (1), estos receptores son los que marcan el tropismo y la especificidad de la infección (no pueden infectar cualquier célula ni a cualquier especie, tienen su tropismo específico), una vez en la célula, el virus elimina su cubierta dejando su ácido nucleico libre (desnudamiento) (2), para iniciar el proceso de replicación vírica. ⁴⁶

En esta fase, la síntesis de proteínas celulares se inhibe y solamente se procesarán la información genética del virus, los mecanismos que actúan en esta fase dependen del tipo de ácido nucleico del virus (ADN o ARN). En el caso de los virus ADN, se produce una replicación (3), formando un ADN viral nuevo. El ADN viral nuevo, mediante transcripción, pasa a ARN viral, el cual mediante traducción, producirá las diferentes proteínas virales y posteriormente el ensamblaje viral (4). En el caso de los virus ARN, no hace falta la transcripción, pasando directamente el ARN viral nuevo a la producción de las proteínas. Este mecanismo de replicación de ARN, es diferente para los retrovirus, los cuales a partir del ARN viral, mediante una transcriptasa inversa, forman ADN viral (se une al genoma celular) a partir del cual comienzan las diferentes fases de replicación, etc. En la mayoría de las infecciones virales, el sistema inmune tiene la oportunidad de enfrentarse a la partícula viral durante algún momento de la infección, (antes de

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

penetrar en la célula o al salir de ella, tras la replicación), así como de enfrentarse a las células infectadas (en la fase de producción de proteínas o en la del ensamblaje viral), ya que en ellas aparecen antígenos de infección en la membrana, que activan la respuesta inmune.

Desde el punto de vista inmunológico, las infecciones víricas pueden combatirse, una vez que atraviesen las barreras físico químicas, luchando contra la partícula viral (virión), contra las células infectadas o contra ambas, mediante los diferentes mecanismos de la respuesta natural y adquirida. ⁴⁶

13.2.1.- RESPUESTA INNATA CONTRA VIRUS :

Los mecanismos de la respuesta innata más activos frente a las infecciones víricas están mediados por el interferón y por la activación de las células NK. Estos mecanismos van más dirigidos hacia las células infectadas.

13.2.1.1.- EL INTERFERÓN :

Es una citocina de la que se conocen tres tipos, denominados: α , β y δ . Los dos primeros, son producidos fundamentalmente por los monocitos, macrófagos y en menor proporción por los fibroblastos, mientras que el interferón δ lo producen los linfocitos CD4+ y CD8+ y las células NK. El interferón, presenta gran capacidad antiviral, induciendo diferentes mecanismos, tales como: resistencia transitoria de las células, la inducción de diferentes moléculas con actividad antiviral, y la activación de genes que expresan proteínas antivirales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13.2.1.2.- LAS CÉLULAS NK :

Se activan de manera natural frente a células infectadas por virus. El mecanismo de activación está ligado a las alteraciones en la expresión de las moléculas de CMH, en las células infectadas. La reacción de las células NK con las células infectadas, no está basada en una reacción antigénica (las NK no tiene TcR). Este mecanismo citotóxico es muy eficaz en las infecciones virales.

Por último, la vía alternativa del complemento también activa la lisis de las partículas virales con gran eficacia. ⁴⁶

13.2.2.- RESPUESTA ADQUIRIDA CONTRA LOS VIRUS :

La inmunidad adquirida reacciona frente a las infecciones víricas, tanto a nivel de la partícula viral, como frente a la célula infectada. Frente a la partícula viral, el mecanismo inmunológico más importante son los anticuerpos, mientras que frente a la célula infectada, lo son mecanismos citotóxicos, mediados por células (CD 8+) o por anticuerpos llamada citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) y complemento (vía clásica). ⁴⁶

La cápside de la partícula viral está formada por proteínas, por lo que es muy antigénica, e induce gran cantidad de anticuerpos que pueden ejercer diferentes acciones frente a los virus:

- Neutralizar la infección (IgG, IgM e IgA) evitando que el virus pueda entrar en las células.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Aglutinación viral (IgM) reduciendo el número de unidades infecciosas disponibles.
- Activación de la fagocitosis evitando que el virus pueda entrar en las células.
- Activación de la fagocitosis al formar el complejo antígeno anticuerpo y estimular el receptor Fc de los macrófagos ⁴⁶

13.2.3.- RESPUESTA INMUNE CONTRA LA CÉLULA INFECTADA :

Las células infectadas por virus pueden expresar en su membrana antígenos virales, mucho antes de que se produzca el ensamblaje viral, por lo que su destrucción, es un excelente mecanismo para evitar la formación de más virus. La respuesta adquirida se produce frente a las células infectadas tanto mediante anticuerpos (sistema ADCC, activación del complemento por la vía clásica, activación de la fagocitosis) como por la citotoxicidad celular mediada por linfocitos CD8+ que es uno de los mecanismos más efectivos frente a las infecciones virales.⁴⁶

13.2.4.- PAPEL DE LAS MUCOSAS :

Las mucosas juegan un papel muy importante en la defensa inmunológica del perro, ya que un gran número de agentes patógenos utilizan las mucosas como vía de entrada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El tejido linfoide asociado a las mucosas forma parte del sistema inmune aunque, con cierta independencia del sistema inmune sistémico. Es el encargado de proteger las mucosas del perro del ataque de los agentes patógenos, tanto en una respuesta primaria como secundaria. Está formado por nódulos de tejido linfoide que, según su localización, se denominan: GALT y BALT.

La denominación GALT proviene de las palabras inglesas "Gut Associated Lymphoid Tissues" y cuya traducción sería: Tejido linfoide asociado al intestino. El GALT está formado por todo el tejido linfoide que se encuentra en las paredes intestinales (ganglios, placas de Peyer, folículos linfoides aislados). (órganos linfoides secundarios)

La denominación BALT tienen su origen en las palabras inglesas "Bronchus Associated Lymphoid Tissues" en español: tejido linfoide asociado a los bronquios. Está formado por todo el tejido linfoide (tonsilas, ganglios, folículos linfoides) localizado en las mucosas respiratorias, desde las fosas nasales hasta los pulmones. ⁴⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13.2.4.1.- INMUNIDAD DE LAS MUCOSAS :

Una ejemplo de la gran importancia, que el tejido linfoide de las mucosas presenta en los mecanismos de defensa del perro frente a las infecciones, lo prueba la gran cantidad de tejido linfoide disponible.

Este tejido linfoide se distribuye de forma estratégica en las siguientes zonas:

- **Zonas de procesamiento e inicio de la respuesta inmune. Zonas Inductoras.**
- **Zonas de respuesta (humoral y celular) denominadas. Zonas efectoras.**

Las zonas de inicio o inductoras de la respuesta inmune de las mucosas, disponen de elementos semejantes a los componentes del sistema inmune sistémico para realizar la captación de los antígenos e iniciar la respuesta inmune. Con la única diferencia de las células M, que son unas células epiteliales especializadas en el transporte de antígenos, los demás componentes (células presentadoras, linfocitos T y linfocitos B) actúan de forma similar al sistema sistémico. Estos componentes celulares están localizados en: las tonsilas, placas de Peyer, ganglios y en el tejido linfoide difuso. En definitiva, tanto en las zonas GALT como las BALT (órganos secundarios del perro) tiene lugar el contacto con el antígeno, transporte, procesamiento y presentación a los linfocitos T y B.

Los antígenos suelen entrar en el animal por inhalación o ingestión. Mediante un proceso ligado a las células M, CPAg o directamente sobre linfocitos B (semejante al descrito en cooperación celular), habrá una estimulación de células B (precuroras fundamentalmente de IgA) y de linfocitos T. Las células estimuladas en estas zonas de inicio, abandonan el área mediante el sistema sanguíneo, migrando hacia las diferentes zonas efectoras.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Este mecanismo permite, que aunque la estimulación antigénica haya sido a nivel local, la respuesta inmune sea generalizada en todo el organismo del animal, por lo que se define como: respuesta inmune secretora y generalizada.

En las zonas efectoras la mayor parte de las células inmunes son linfocitos T, que se encuentran entre las células epiteliales (linfocitos intraepiteliales) y por debajo de ellas en la lamina propia. Fundamentalmente CD8+ y CD4+. También hay linfocitos B, que pueden reaccionar con el antígeno.

Las células plasmáticas productoras, de inmunoglobulinas del isotipo IgA, se encuentran principalmente en los ganglios linfáticos y en las células plasmáticas difusas, que se localizan en las paredes del intestino y sistema respiratorio. Estas células son fundamentales en la respuesta inmune de las mucosas, secretando IgA, con la única excepción de las tonsilas, donde la inmunoglobulina sintetizada de forma mayoritaria es la IgG seguida de la IgA.

El transporte de los antígenos a las zonas inductoras (Placas de Peyer y folículos linfoides) se realiza fundamentalmente mediante las células M. Las células M, son células epiteliales especializadas en el transporte de antígenos sin actuar enzimáticamente sobre ellos. Las células M captan a los antígenos de la luz del intestino y los transportan completamente intactos para presentarlos a los linfocitos intraepiteliales (dentro de la propia célula), o pasan por el espacio intercelular hacia el líquido histico y presentan el antígeno a las células presentadoras (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) presentes en el espacio subepitelial o en la lamina propia. Los mecanismos de activación a nivel

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de la lamina propia siguen un esquema semejante al descrito en la cooperación celular.

En las zonas efectoras también pueden presentarse antígenos, aunque el mecanismo de entrada suele ser diferente al de las zonas inductoras. En las zonas efectoras el antígeno puede accederse por endocitosis mediante las células epiteliales o atravesando por las llamadas zonas o uniones estrechas. La captura y presentación se realiza mediante macrófagos, células M o linfocitos B y los pasos siguientes siguen un procedimiento al anteriormente descrito.

La capacidad de inducción de una respuesta inmune a nivel de las mucosas, generalmente requiere de mayor cantidad de antígeno y a veces mayor número de inmunizaciones que en la respuesta sistémica, sobre todo en las inmunizaciones por vía oral. No obstante, es generalmente más fácil, inducir inmunidad en las mucosas respiratorias mediante una inmunización oral, que inducir respuesta inmune en las mucosas intestinales, mediante inmunización nasal.

La IgA juega un papel importante en la respuesta inmune de las mucosas. Su configuración en forma de dímero, le permite disponer de 4 sitios de unión al antígeno, lo que la hace tremendamente efectiva frente a diferentes antígenos bacterianos, mediante reacciones del tipo ADCC, la IgA presenta gran capacidad para la neutralización de algunos virus, incluso dentro de las células epiteliales. Es la única inmunoglobulina capaz de poder actuar dentro de una célula, pero sobre todo su principal actividad en la defensa de las mucosas es la de evitar la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

adherencia de bacteria y virus a la superficie del epitelio. La IgA, por tanto puede actuar en tres lugares y de forma distinta. Por un lado, puede unirse al antígeno en la luz intestinal, para evitar la adherencia de virus y/o bacterias a la superficie del epitelio o dentro de los enterocitos, y por último, en el líquido hístico. ⁴⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14.- CONCLUSIONES :

El parvovirus canino, es una enfermedad altamente contagiosa, en la que los perros de cualquier edad pueden infectarse pero los más afectados son los cachorros entre el destete y los 6 meses de edad y siendo los más susceptibles los perros de raza Rottweiler, los Doberman pinscher, los Pit bull Terrier Americano, los Cobrador de labrador negro y los Pastor alemán, siendo estos los mas afectados en comparación con los de otras razas. El parvovirus canino cobra importancia ya que se disemina rápidamente de un perro a otro por exposición oro nasal es decir a partir de heces contaminadas con el virus, y la replicación de este virus ocurre principalmente en las células altamente mitóticas como son las células epiteliales de las criptas intestinales, el parvovirus se replica en el epitelio germinal de las criptas intestinales originando la destrucción y atrofia de las vellosidades intestinales. Para el diagnóstico de esta enfermedad se deben tomar en cuenta la raza del animal, la edad, los signos clínicos, se toman muestras de sangre para realizar un hemograma o una química sanguínea, también se sugiere tomar una placa radiográfica además de las pruebas de laboratorio como es el caso de la prueba de Elisa, PCR, HI, para poder llegar aun diagnostico definitivo. El tratamiento del animal es básicamente de sostén ya que no hay un protocolo ya establecido para dicho tratamiento y lo que se sugiere es rehidratar y corregir el desequilibrio electrolítico del animal se deben administrar antibióticos de amplio espectro para tratar de evitar un sepsis bacteriana que ponga aun más en riesgo la vida del animal, así como antieméticos con e fin de controlar el vómito.

Las vacunas juegan un papel muy importante en la prevención del parvovirus, ya que debido a la alta mortalidad de los animales y la presencia de razas susceptibles a la enfermedad, la prevención es clave y nos aseguran una mejor calidad de vida para el cachorro, y es más económica que la curación. El plan de vacunación contra esta enfermedad se inicia a partir de las 6 semanas de vida del cachorro y se continúa de acuerdo al criterio de cada médico, ya que hay que tener en cuenta la realización de un plan de vacunación, el tipo de vacuna y las características de la enfermedad en la zona.

De acuerdo a esta revisión, se evidencian los vacíos existentes en el área de inmunología canina y sobre todo en enfermedades infecciosa tan importantes como Parvovirus. Por ser una enfermedad aguda con elevada mortalidad y nula existencia de tratamientos específicos, es fundamental el desarrollo de líneas de investigación que aclaren la inmunopatología de la enfermedad y permitan desarrollar nuevas terapias más prometedoras que las actualmente existentes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15.- BIBLIOGRAFÍA :

1. Abul K. A , Lichtman H. A. (1999) *Inmunología Celular y Molécular*. Editorial Mc Graw hills.
2. Akira Y, Kunio D, Akihiro Kojima and Azusa Okaniwa (1992). *Electron Microscopic Findings on Epithelial cells of LiberKühn's Crypts in Canine Parvovirus Infection*. Jpn.J.Vet. Sci.44,81-88
3. Anderson, Neil, Sherding R. G, Merritt Alfred M, Whitlock R. (1999) *Gastroenterología veterinaria (2da. Edición)*. Editorial Inter-Médica Buenos Aires- Argentina.
4. Appel M. J. G, Scott. F. W, Carmichael L. E. (1979). *Isolation and Immunisation studies of a canine parvo-like virus from dogs with haemorrhagic Enteritis*. Veterinary Record 105. 156-159.
5. Birchard S. J (1994) *Manual clínico de pequeñas especies*. Vol. 1, primera edición Mc Graw-Hill Interamericana México, 1747paginas.
6. Bonnie L. Wallace, Janis K, Mcmillen and J. D. Todd. (1983). *Canine Parvovirus serum Neutralizing Antibody assay: Assessment of factors responsible for disparity of result Between tests*. Cornell Vet. 73:52-57.
7. Burtonboy G. F, Coignoul N, Delferriere, and P. P. Pastoret.(1979). *Canine haemorrhagic enteritis: detection of viral particles by electron microscopy*. Arch. Virol.61:1-11.
8. Carmichael L. E., Binn. L. N. (1981) *New enteric viruses in the dog*. Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine 25,1.
9. Colin R, Parrish, Prisilla H, Oconnell. (1985). *Natural Variation of canine Parvovirus*. Science vol.230, 146-148.
10. Colin R. Parrish (1999). *Host range relationships and the evolution of canine parvovirus*. Veterinary Microbiology 69; 29-40.
11. Curso de primavera. Medicina y Cirugía Pediátrica en Perros y Gatos. Abril 2002. AMMVEPE.
12. Dwight C. H, Yuan Chung Z. (1999) *Veterinary Microbiology*. Blackwell Scence, Inc.
13. Ettinger S. J, Feldman C.E. (1995). *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the dog and cat*. (vol 1).
14. García H. J.F.(1996) *Evaluación clínica de la aplicación del factor de transferencia en perros afectados por parvovirus canino tipo 2*. Tesis de licenciatura. FMVZ. UNAM.
15. Greene. C. E. (2000). *Enfermedades infecciosas en perros y gatos*. segunda edición, editorial Mc Graw Hill, interamericana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. Hagiwara K. M. *Epidemiologia local de la enteritis viral canina.* (1998). Pfizer Symposium 6 de octubre 1998.
17. Hornedo S. A. (1980). *Epizootia de enteritis viral canina en México. Posible infección por parvovirus.* Veterinaria México. 11:141-148.
18. Hoskins J. (1977) *Update on canine parvoviral enteritis.* Vet. Med. 694-709.
19. Johnson R. H, and Spradbrow P. B.,(1979). *Isolation from dogs with severe enteritis of parvovirus related to feline panleukopenia virus .* Aust. Vet. J. 55:151.
20. Kelly, W. R. (1978). *An enteric disease of dogs resembling feline panleukopenia virus.* Australian . Vet. J. 54:593.
21. Koutinas A. F, Heliadis N, Saridomichelakis M. N, Leontides L, Terpsidis K, Christodoulou C. (1998). *Asymtomatic bacteriuria in puppies with canine parvovirus infection: a cohort study.* Veterinary Microbiology 63:109-116.
22. Leland E, Carmichael, D. V M. (1994). *Canine parvovirus type-2 an evolving Pathogen of dogs.* Ann. Med. Vet. 138: 459-464.
23. López T. J. A, Cortés E, Ranz A, Vela C , García J, and Casal I. (1991) *Fine mapping of canine parvovirus B cell epitopes.* Journals of General virology, 72, 2445-2456.
24. Macartney, L., Mccandlish. I. A. P. Thompson, H & Cornwell. H. J .C. (1984) *Canine parvovirus enteritis 3: Veterinary Record 115,201.*
25. Management and control of canine viral Enteritis: new Approaches.(1998). Pfizer symposium. Held, in conjunction with the XXIII Congress of the world small animal veterinary Association 6 de octubre
26. Mavis A, Colin R, Parrish M. G, Rossman. (1995). *The recognition of parvovirus capsids by antibodies.* Seminars in Virology ,vol 6,219-231.
27. Mendoza C. I, Bobadilla A. J, Villanueva P. L (1996) . *Examen general de calidad profesional para Medicina Veterinaria y Zootecnia .* Material de estudio del área de caninos y felinos . Vol 1. editorial. Consejo Nacional de la Educación de la medicina veterinaria y zootecnia (SUA) A.c. UNAM.
28. Meunier P.C, Cooper B.J, Appel M. J. G, Slauson D. O. (1984). *Experimental viral Myocarditis : Parvoviral Infection of Neonatal Pups.* Vet. Pathol. 21:509-515.
29. Meunier P.C, Cooper, Appel M. J. G and Slauson D.O.(1985). *Pathogenesis of canine Parvovirus Enteritis: The importance of viremia.* Vet.Pathol.,22:60-71.
30. Mohri S, Handa S, and Wada T. (1982). *Sero-epidemiologic Survey on Canine Parvovirus Infection.* Jpn. J. Vet. Sci. 44: 543-545.
31. Pollock. R. v . H. (1982) *Cornell Veterinarian 72,103.*

32. Pollock. R. V., and Carmichael, L. E.(1979) *Canine viral enteritis.Recent developments*. Mod. Vet. Pract., 60: 375.
33. Pollock. R. V.H., and Carmichael, L. E. (1982) *Maternally derived immunity to canine parvovirus infection: Transfer, decline, and interference with vaccination*. J. Am. Vet. Med. Assoc.. 180:37.
34. Pollock. R. V.H., and Carmichael, L. E. (1983) *Canine viral enteritis*. Vet. Clin. North Am. 13: 551.
35. Pratelli A. M., Cavalli A., Martella V., Tempesta M, Decaro N., Carmichael L. G. Buonavoglia C. (2001). *Canine parvovirus (CVP) Vaccination: Comparison of Neutralizing Antibody Responses in Pups after Inoculation with CVP2 or CVP2b Modified Live Virus Vaccine..* Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, May 2001, p. 612-615.
36. Richard E. W. Inmunología Clínica Veterinaria. (1989). Editorial Acriba s. A
37. ROA J. J. G. G.(2000). *Revisión bibliográfica sobre el perfil inmunológico del perro*. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan . UNAM.
38. Robinson .W. F, Wilcox. G. E & Flower. R .L. P. (1980)Veterinary Pathology 17,589.
39. Rodríguez A. A. A,(1982). Estudio bibliográfico sobre la enteritis viral canina por parvovirus. Tesis de licenciatura. FMVZ. UNAM.
40. Sagazio P, Tempesta M, Buonavoglia D y colaboradores (1998). *Antigenic characterization of canine parvovirus strains isolated in italy*. Journal of Virological Methods. 73. 179-200.
41. Sánchez B. J. V. *Aplicación terapeutica de interferon Alfa humano en perros afectados con parvovirus canino tipo2 y su evaluación clínica*. Tesis FMVZ. UNAM.
42. Sukla Basak and Compans R.W. (1989). *Polarized Entry of Canine Parvovirus in an Epithelial Cell Line*. Journal of virology. July 3164-3167.
43. Vicente O. G. (1998). *Tópicos de Medicina Interna en perros y Gatos. Inmunidad a Parvovirus Canino*. Tesis de Seminario de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. UNAM.
44. Weichert W. S, Parker S.L. J, Wahid A.T.M, Shwu-Fen Chang, Meier E, and Colin R. Pamish,(1998). *Assaying for Structural Variation in the Parvovirus Capsid and Its Role in Infection*. Virology, 250, 106-117.
45. www.ivis.org.
46. www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTV/diagramas/verssdna.jpeg.
47. Yule D.T, Roth M. B, Dreier K, Johnson F.A, y colaboradores (1997). *Canine parvovirus vaccine elicits protection from the inflammatory and clinical consequences of the disease*. Vaccine vol .15, núm 5 y 6.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**