



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Trabajo Final Escrito de la Práctica
Profesional Supervisada

FISIOPATOLOGIA EN LA INMUNODEFICIENCIA
VIRAL FELINA: ESTUDIO RECAPITULATIVO
(1988 A 1994).

En la Modalidad de:
Medicina, Cirugía y Zootecnia de Perros y Gatos

PRESENTADO ANTE LA DIVISION
DE ESTUDIOS PROFESIONALES
PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P O R

Muñoz Tenorio Fernando Alberto

Acordeado por: MVZ Ricardo García García



México, D. F.

Enero de 1995

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

Trabajo Final Escrito de la Práctica Profesional Supervisada

**Fisiopatología en la inmunodeficiencia Viral Felina : Estudio
recapitulativo (1988 a 1994).**

en la modalidad de :

Medicina, Cirugía y Zootecnia de Perros y Gatos

Presentado ante la División de Estudios Profesionales

de la

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

de la

Universidad Nacional Autónoma de México

para la obtención del título de:

Médico Veterinario Zootecnista

por

Muñoz Tenorio Fernando Alberto

asesorado por:

M.V.Z. Ricardo García García

México, D. F., Enero de 1996

A mi madre, que gracias a sus esfuerzos, ha hecho posible la conclusión de mi carrera profesional contra todas las adversidades y a la cual no hay forma de pagarle todos sus sacrificios.

A mis hermanos : Alfredo, Esmeralda, Mariela, Patricia, Norma y Juana con cariño.

Con todo cariño para Paola

A mi asesor, por su tiempo y paciencia para realizar este trabajo.

A mi jurado con todo mi respeto.

AJ MVZ Fausto Reyes por su amistad y apoyo.

A mis queridos amigos : Esti, Vinicio, Marco Antonio, Arturo y Rauli por su amistad incondicional.

A todos mis compañeros de carrera.

A toda la vida animal, que quiero y respeto profundamente.

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
Antecedentes	
Mecanismo de transmisión	
Patogénesis	
Infección e inmunidad	
Complejo relacionado al SIDA	
OBJETIVOS	34
PROCEDIMIENTO	34
ANÁLISIS DE LA INFORMACION	35
LITERATURA CITADA	39

RESUMEN

MUÑOZ TENERIA FERNANDO ALBERTO. Recopilación bibliográfica de la fisiopatología en la inmunodeficiencia viral felina : FIV en la modalidad de Medicina, Cirugía y Zootecnia en Perros y Gatos (bajo la supervisión de : M.V.Z. Ricardo García García).

Se realizó una recopilación bibliográfica de la fisiopatología en la inmunodeficiencia viral felina, en el que se incluyó toda la información disponible de libros y revistas publicados a partir del año 1986 a 1994, de los cuales la información se ordenó en : mecanismos de transmisión, patogénesis, infección e inmunidad y complejo relacionado al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), los resultados fueron el análisis, estandarización, y actualización de conocimientos con respecto a la fisiopatología de la inmunodeficiencia viral felina.



INTRODUCCION

1. ANTECEDENTES

El virus de la inmunodeficiencia viral felina (VIF), es uno de los agentes infecciosos más recientemente descubierto de los gatos. El virus pertenece a la familia retroviridae, subfamilia lentiviridae. El VIF tiene diversas características biológicas en común con los virus de la inmunodeficiencia de humanos y simios, los cuales son los agentes causales del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), en humanos y monos (1, 13, 17).

El virus de la inmunodeficiencia felina fue reconocido primeramente en gatos del norte de California, pertenecientes al criadero de Petaluma. La infección ha sido subsiguientemente reconocida a través de los Estados Unidos, Canadá, Japón, Europa, China, Sudáfrica, Australia, Nueva Zelanda y recientemente en México (1, 17).

2. MECANISMO DE TRANSMISION

El agente causal de la inmunodeficiencia viral felina está presente en la sangre, plasma, suero, líquido cerebro espinal y saliva de gatos infectados. Se encuentra principalmente asociado a células y está en concentraciones relativamente bajas en la sangre, pero se encuentra en elevadas concentraciones en la saliva (1, 2, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 17, 18). Los elevados niveles sanguíneos del virus en gatos seropositivos son encontrados en la infección inicial (estado agudo) y con la aparición de la etapa terminal de la enfermedad (estado crónico). Los niveles en la



sangre son mucho más bajos durante el periodo en el que el gato no exhibe signos clínicos (estado de latencia). Por lo tanto, es más común que el contagio sea mayor durante los estadios agudo y crónico y menor durante el estado de latencia. La cantidad de virus tiende a correlacionarse con el estado de la infección. El virus de la inmunodeficiencia felina no es infeccioso por la vía oral y es transmitido principalmente por las mordeduras durante las peleas entre los gatos y es la única vía documentada de transmisión natural (1, 3, 17). La saliva de gatos infectados con el virus de la inmunodeficiencia felina fue examinada por Poli y col. (1982) para un conteo total de inmunoglobulinas antivirales. Los gatos seropositivos mostrarán un incremento en los niveles de inmunoglobulinas G específicas en la saliva, lo cual fue en parte atribuible a la presencia de lesiones inflamatorias orales comparadas con los niveles en gatos seronegativos. Los niveles séricos de la inmunoglobulina G, pero no los de la inmunoglobulina M, fueron también incrementados. Los anticuerpos específicos en la saliva fueron determinados por inmunofluorescencia indirecta y Western blot , donde esta última detecta los antígenos virales.

La saliva juega un papel muy importante en la infección con el VIF, debido a que el VIF se disemina entre las poblaciones felinas de esta manera. Además el aislamiento de el VIF de saliva de gatos infectados es relativamente fácil (2).

Los datos presentados mostraron que la saliva de gatos infectados con VIF también contienen IgG e IgA específicos para VIF que pueden ser



consistentemente detectados por inmunofluorescencia indirecta y Western blot en los estadios tempranos de la infección. Similarmnte, la presencia de lesiones inflamatorias orales en gatos infectados con VIF elevan los niveles totales de IgG en la saliva, posiblemente como un resultado de un aumento de la transudación e irrigación vascular gingival, pero esto no fue un requisito para la detección de anticuerpos salivales (12).

La presencia de anticuerpos antivirales en la saliva de los gatos, y posiblemente la presencia de otros factores similares inhibidores de virus pueden ser útiles explotados para el diagnóstico y propósitos epidemiológicos. Queda por mencionarse, sin embargo, que en los estudios preliminares los anticuerpos de la saliva de gatos infectados con VIF mostraron una actividad neutralizante mucho menor que los anticuerpos séricos. Las transfusiones sanguíneas son también una fuente potencial de la infección dado que el virus es eficazmente transmitido con la sangre e plasma infectados. El contacto casual entre gatos, incluyendo el comer ó beber de los mismos recipientes, no parece ser una forma de transmisión. Gatos sanos alojados en forma continua durante dos años con gatos gnotobióticos infectados experimentalmente y apareados con animales infectados se mantuvieron seronegativos y sin aislamiento viral con la excepción de 1 en 34. El ADN nuclear y le mononuclear sanguíneo de un subgrupo de estos gatos seronegativos resultó positivo para el genoma del VIF cuando se evaluó mediante la reacción de la cadena polimerasa. Estos gatos habitaron en un ambiente libre de patógenos y exhibieron poses o ninguna rifa entre ellos. Aun no



se determinó si estos gatos con ADN positivo al VIF más tarde hacen la seroconversión y experimentan una infección evidente. En otro estudio, el VIF se transmitió a gatos sanos desde ejemplares con infección natural mediante mordeduras inducidas en forma experimental. Los informes epidemiológicos sugirieron que los gatos machos de vida exterior y adultos maduros tienen un riesgo máximo para la infección con el VIF. Esta observación apoya el hecho de que las peceas y mordeduras son los principales factores en la transmisión. Por otra parte, en el período de un año en el criadero del aislamiento original ocurrió la seroconversión contra el VIF de dos gatos en un sector que alojaba a ejemplares seropositivos y seronegativos (12).

Las gatas con infección experimental parieron gatitos negativos al VIF que se mantuvieron en ese estado a pesar de la lactancia con hembras infectadas (1, 17). Estos hallazgos sugieren que el útero y la lactación no son medios eficaces de transmisión. Callanan y col. (1990) realizaron un estudio para determinar la transmisión del virus de la inmunodeficiencia felina de la madre a los gatitos. Tres hembras libres de patógenos específicos de 14 meses de edad fueron infectadas con el virus de la inmunodeficiencia felina, cepa Glasgow 8, a las 6, 8 y 8 semanas de gestación respectivamente. El virus fue aislado de los linfocitos peritricos de cada gata antes del parto. Una moderada linfadenopatia fue observada en todas las hembras, pero las anomalías hematológicas no fueron observadas. Cinco gatitos nacidos de la hembra 1 fueron sangrados antes de que mamaran por primera vez y los gatitos nacidos de las hembras 2 y 3 fueron sangrados después de mamar por primera vez.



Todos los gatitos fueron muestreados a intervalos de 25 semanas de edad. Un gatito de cada camada fue eutanasiado al nacer y fueron cultivadas células de la médula ósea, linfocitos periféricos y timocitos. La leche de las hembras fue muestreada a las cuatro semanas de lactación y la fracción celular y la fracción libre de células fue cultivada separadamente junto con linfocitos periféricos de gatos SPF. Todos los gatos muestreados antes de mamar fueron negativos a la presencia de virus y anticuerpos. Los gatitos muestreados después de mamar fueron inicialmente positivos a la presencia de anticuerpos y negativos a la presencia de virus. Los cultivos celulares de los gatitos eutanasiados no mostraron infección viral. Los títulos de anticuerpos comenzaron a bajar a las cuatro semanas después del nacimiento y declinaron hasta niveles indetectables entre las 6 y 11 semanas de edad. El virus fue aislado de linfocitos periféricos a las 15 semanas en todos los gatos muestreados después de mamar. Los gatitos infectados desarrollaron linfadenopatía, anorexia y una temperatura rectal de 39.6 grados centígrados a las 10 semanas. Hubo anomalías hematológicas de leucopenia y neutropenia persistente por 6 semanas. Estos resultados indican que los anticuerpos fueron adquiridos en el calostro y que no hubo transferencia de anticuerpos en útero. No hubo evidencia de infección en útero ni de infección postparto ocurrida en presencia de anticuerpos maternos los cuales parecieran no ser protectores. Desafortunadamente, la forma exacta de transmisión en este experimento no se pudo determinar. Sin embargo, una razón por la cual la transmisión ocurrió pudo haber sido por que las hembras fueron infectadas a las 6 y 8 semanas de gestación y de esta manera estaban en la fase primaria de la enfermedad cuando



nacerán los gatitos. Es concebible, aunque no demostrado, que durante esta fase grandes cantidades de virus infeccioso son producidos y por lo tanto más rápidamente transmitido. La transmisión perinatal también fue indicada por otros estudios seroprevalentológicos (3). La infección es bastante inusual en los gatos menores de 6 meses; luego la tasa de infección aumenta de un modo progresivo (3, 17).

3. PATOGENIA

Una gran parte de lo que se sabe acerca de la enfermedad clínica resultante de la infección con el VIF se ha obtenido a partir de los estudios en el criadero de origen, trabajos epidemiológicos e inoculación experimental de gatos domésticos (1, 8, 10, 17).

Los estudios sobre la inoculación experimental permitieron el conocimiento de los estadios agudos de la infección, mientras que la evaluación de los gatos positivos al VIF infectados de manera natural permitió la información referida a los estadios terminales. Estos estudios en marcha indican que existen tres etapas de infección: 1) una enfermedad primaria transitoria que ocurre varias semanas después de la infección con una duración aproximada de 2 a 3 semanas, 2) una fase subclínica que transcurre durante meses o años y 3) un estadio terminal caracterizado por afecciones crónicas que reflejan un estado de inmunosupresión en el huésped (1, 6, 9, 11, 14, 15). Así mismo, otros autores reconocen cinco etapas de la enfermedad: 1) Etapa aguda,



2) Fase sintomática, 3) Linfadenopatía generalizada persistente, 4) Complejo relacionado al SIDA (CRS; en este complejo se observan enfermedades clínicas que no entran dentro de los criterios del SIDA propiamente dicho), 5) SIDA (infecciones oportunistas, más del 20 % de pérdida de peso, enfermedades neurológicas y neoplasias) (8, 17).

Los gatos inoculados por la vía intraperitoneal o intravenosa con el VIF de cultivos tisulares, en general experimentan la seroconversión unas 2 a 4 semanas más tarde, aunque uno lo hizo 14 meses después (1). Dentro de este mismo intervalo, el virus puede ser cultivado desde los linfocitos sanguíneos obtenidos de los gatos inoculados. Los anticuerpos contra las glucoproteínas de la envoltura transmembranaria y las proteínas de la cápsida (gag) aparecen entre los 2 y 4 semanas postinoculación y son seguidos por el surgimiento de los anticuerpos contra las proteínas gag más pequeñas y productos génicos polimerasa. Los anticuerpos contra la glucoproteína de la envoltura externa también aparecen tempranamente en la infección y se mantienen en niveles altos durante todo el curso de la viremia (1, 17). Los gatos inoculados permanecieron virus-positivos y seropositivos durante más de 9 años (1). El periodo promedio entre la infección aguda y la seroconversión no fue determinado en los gatos infectados con el VIF en circunstancias naturales, donde las dosis de inoculación pueden ser bastante bajas (1, 8, 17). El VIF fue aislado en gatos sanos y enfermos seronegativos (1). La fase sintomática también fue comprobada en una pequeña proporción de gatos positivos al VIF con infección natural; sin embargo,



la duración de este estado latente no ha sido bien caracterizada en los gatos con infección natural. En un estudio de campo, la edad mediana de los gatos sanos positivos al VIF fue de 4 años, mientras que para los gatos infectados clínicamente enfermos fue de 10 años (1, 2, 5, 8, 10, 14, 15, 17). Los datos de la encuesta serológica japonesa indicaron que los gatos positivos al VIF sanos fueron al menos un año más jóvenes que los ejemplares infectados enfermos. Para conocer la duración global del estado asintomático y lapsos de vida de los gatos infectados serán necesarios los estudios de campo prolongados que evalúen a los pacientes bajo diferentes condiciones, incluyendo a la mascota casera y a los criaderos de gatos (1, 17).

El porcentaje de gatos infectados que experimentarán el estado final o SIDA es desconocido. La mortalidad anual entre los gatos infectados con VIF en el criadero Patsuma, donde se dio el brote original, ha sido del 15 al 20% desde el pico de mortalidad alcanzado en 1987. Tampoco se determinó si la mortalidad en este criadero es un reflejo de la población felina general infectada con el VIF (1).

Debido al amplio conjunto de síndromes clínicos resultantes de la infección con el VIF, la patología asociada también varía de un modo considerable. La enfermedad clínica más típica interese la cavidad bucal, vías respiratorias, tracto gastrointestinal, piel y tejidos linfoides; en consecuencia, las lesiones patológicas más corrientes de la infección con el VIF se sitúan en estos tejidos (1, 14, 15, 17).



Los cambios patológicos entéricos han confirmado una constante en los gatos infectados con VIF, la cual no es llamativo porque la diarrea crónica y consunción son signos clínicos rutinarios. Las lesiones más comunicadas incluyen depunta vellosa en el intestino delgado, pérdida de vellosidades y dilatación cecal, que son similares a los patrones detectados en la enteritis tipo parvovirus y en la inducida por el virus de la leucemia felina (VLFe). Otras lesiones del tracto digestivo apreciadas con regularidad son la ulceración e inflamación pligranulomatosa necrotizante del intestino grueso con infiltración submucosa de neutrófilos, macrófagos e histiocitos. Los gatos positivos al VIF que muestran úlcera y celitis necrotizantes experimentan una diarrea aguda y fulminante a menudo con resultado fatal. Si bien se estimó que los agentes infecciosos secundarios actúan en estas lesiones intestinales, resultó infructuosa la búsqueda de tales invasores. También es factible que la infección con el VIF de una subpoblación celular en el epitelio intestinal sea la responsable directa de la enteropatía (1, 14, 15, 17, 18).

Una lesión típica de los tejidos linfoides ha sido la hiperplasia folicular exuberante con la presencia de folículos secundarios e infiltración plasmocítica pronunciada de los cordones y paracortex. La hiperplasia folicular fue un signo constante del estado agudo de la infección y no es muy común durante los estadios terminales. Otra alteración característica fue la infiltración plasmocítica de las linfaglandulas que drenan la cavidad bucal de los gatos positivos al VIF con estomatitis plasmocítica. Los infiltrados plasmocíticos y la hiperplasia folicular se describieron en los bazo de gatos infectados con estomatitis plasmocítica o sin ésta. Los



infiltrados y la hiperplasia de estos gajos positivos al VIF sugieren una disregulación en las respuestas de las células B, un fenómeno documentado en las personas con SIDA. Los cambios linfoides en los estadios terminales de la infección con el VIF abarcan atrofia foliolar, depleción de células plasmociticas y fibrosis. Con la actual disponibilidad de los anticuerpos monoclonales antimarcadores de células T felinas, la patología linfoides en la infección con VIF se puede caracterizar mejor y comparar con los patrones detallados en el SIDA humano (1, 14, 15, 17, 18).

Las lesiones en el Sistema Nervioso Central (SNC) se observaron comúnmente en la infección con VIF y no siempre indujeron enfermedad neurológica clínica. La patología comprende principalmente a la corteza cerebral, y las anomalías neurológicas como demencia, cambios de conducta y actividad convulsiva, también reflejan la enfermedad cortical. Las lesiones anatómicas descubiertas en los cerebros de los gatos positivos al VIF, fueron fibrosis del plexo coroideo, gliosis, cuerpos hielinos anfófilos en la corteza, vasculación de la materia blanca y mangitos perivasculars con macrófagos y linfocitos. El ácido nucleico viral se identificó en las células gliales y macrófagos de SNC mediante la hibridación in situ de las secciones histológicas del SNC de gatos infectados. La importancia de estas diferentes lesiones en la patogenia de la infección con VIF y la enfermedad neurológica clínica no se ha determinado y serán necesarios nuevos estudios para aclarar el papel del VIF en la afección del SNC (1, 14, 15, 17, 18).



Las variaciones hematológicas fueron evaluadas en los sujetos con hipertensión esencial de VF diagnosticada por la administración de medicamentos antihipertensivos específicos para VF, utilizando los métodos de BLOOD & PLASMA (1971) y el método (SFC) como se describe en el B. G. de laboratorio de la Universidad de la Florida en Gainesville (1974).

Los resultados de los análisis de laboratorio se muestran en las tablas I y II. Los datos de la tabla I muestran que los sujetos con hipertensión esencial de VF que recibieron tratamiento con medicamentos antihipertensivos específicos para VF presentaron un aumento significativo en el número de glóbulos rojos y en el número de glóbulos blancos, así como un aumento en el número de plaquetas y en el número de plaquetas por campo de visión.

Los resultados de los análisis de laboratorio se muestran en las tablas I y II. Los datos de la tabla I muestran que los sujetos con hipertensión esencial de VF que recibieron tratamiento con medicamentos antihipertensivos específicos para VF presentaron un aumento significativo en el número de glóbulos rojos y en el número de glóbulos blancos, así como un aumento en el número de plaquetas y en el número de plaquetas por campo de visión.

Los resultados de los análisis de laboratorio se muestran en las tablas I y II. Los datos de la tabla I muestran que los sujetos con hipertensión esencial de VF que recibieron tratamiento con medicamentos antihipertensivos específicos para VF presentaron un aumento significativo en el número de glóbulos rojos y en el número de glóbulos blancos, así como un aumento en el número de plaquetas y en el número de plaquetas por campo de visión.



Las variaciones hematológicas fueron evaluadas en 53 gatos con infección espontánea de VIF diagnosticados con la detección de anticuerpos séricos específicos para VIF, utilizando las técnicas de ELISA y Western blot. 18 gatos (34%) estaban coinfectados con el VLPe determinados con los pruebas de ELISA e inmunofluorescencia indirecta (18).

Las anomalías hematológicas fueron detectadas en 40 de 53 gatos (75%). Las citopenias fueron los hallazgos más frecuentes. Anemia (38%), linfopenia (53%), neutropenia (34%) y trombocitopenia (6%) fueron observadas en los gatos (18).

La leucocitosis (mayor a 14,500 leuc/ μ l) no fue observada; sin embargo, 2 gatos (4%) tuvieron neutrofilia (mayor a 12,500 neutrófilos segmentados/ μ l), tres gatos (6%) tuvieron linfocitosis (mayor a 7,000 linfocitos/ μ l) y un gato (2%) tuvo eosinofilia (mayor a 1,500 eosinófilos/ μ l). En un reporte de gatos seropositivos al VIF que manifestaban signos clínicos de la enfermedad, Yamamoto y col. (1990) reportaron frecuencias similares de citopenias, pero con incremento en la incidencia de leucocitosis (15%) y neutrofilia (35%) comparado con los resultados arriba mencionados (18).

No hubo diferencias significativas en la severidad de las citopenias entre los gatos infectados únicamente con VIF y los gatos coinfectados con VLPe (18).



Para descartar la posibilidad de que patógenos secundarios contribuyeran a las anomalías hematológicas observadas en gatos seropositivos, los sueros de gatos infectados con VIF (n=38) y gatos clínicamente normales (n=10) fueron monitoreados para medir los títulos de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* y coronavirus felino utilizando hemaglutinación indirecta e inmunofluorescencia indirecta respectivamente (16).

No hubo aparente correlación entre los títulos de estos agentes y las anomalías hematológicas. De este modo, aparentemente las anomalías hematológicas en gatos infectados con VIF no son el resultado de infecciones concurrentes con patógenos oportunistas conocidos (MLF, *T. gondii* o coronavirus felino) (16).

Asimismo, en general la prevalencia de anomalías hematológicas se incrementan con la severidad de la enfermedad en gatos con VIF (1, 5, 8, 16, 17).

Las anomalías de la médula ósea, fueron observadas en 3 de 7 gatos (43%) que no manifestaban signos clínicos de infección y en 13 de 16 gatos (72%) con signos de infección (SIDA o complejo relacionado al SIDA). Las anomalías de la médula ósea en gatos sin signos clínicos de enfermedad, fue limitado al incremento en el número de linfocitos, células plasmáticas o eosinófilas, sin embargo la relación celular mielóide-eritroide y las características morfológicas celulares fueron normales. Las características de dismorfismo (por ejemplo eritropoyesis



negativa, seronegativa, etc.) siendo las más frecuentes las que son
más comunes en los gatos con enfermedad aguda de V.F. que en los que son
seronegativos y seropositivos al V.F. En muchos casos, los
diagnósticos discordantes resultantes de las pruebas de laboratorio
de V.F. (16).

Los resultados de los estudios realizados en gatos de la zona de estudio en
particular de 8 gatos seropositivos al V.F. en el momento de la infección
normal de los gatos seropositivos de la zona de estudio, indican que
estos resultados indican que la infección aguda por V.F. en los
gatos que viven en ambientes de alta densidad de gatos puede ser
asintomática o de menor gravedad (17).

Los resultados de los estudios realizados en gatos de la zona de estudio en
particular de 8 gatos seropositivos al V.F. en el momento de la infección
normal de los gatos seropositivos de la zona de estudio, indican que
estos resultados indican que la infección aguda por V.F. en los
gatos que viven en ambientes de alta densidad de gatos puede ser
asintomática o de menor gravedad (17).

Los resultados de los estudios realizados en gatos de la zona de estudio en
particular de 8 gatos seropositivos al V.F. en el momento de la infección
normal de los gatos seropositivos de la zona de estudio, indican que
estos resultados indican que la infección aguda por V.F. en los
gatos que viven en ambientes de alta densidad de gatos puede ser
asintomática o de menor gravedad (17).



megaloblásticas, cariomegalia, leucemia) fueron las anomalías de médula ósea más comunes en los gatos con enfermedad clínica de VIF así como en gatos seronegativos y seropositivos al VIF. En estudios separados, fueron diagnosticados trastornos mieloproliferativos en dos gatos con infección natural de VIF (16).

Los resultados de un estudio extenso de cultivos de médula ósea desarrollado a partir de 9 gatos seropositivos al VIF sin sintomatología clínica indicaron una frecuencia normal de las células progenitoras de la médula ósea con respuesta normal a factores del crecimiento hematopoyético y ciclos quinéticos celulares normales. Estos resultados indican que la infección crónica únicamente con VIF, no es suficiente para alterar la hematopoyesis y que son requeridos otros factores asociados con la infección progresiva del lentivirus (16).

Estudios recientes indican que los gatos infectados con VIF y tratados con griseofulvina, desarrollaron un nivel mayor de anomalías hematológicas. De 7 gatos tratados, 6 (86%) desarrollaron neutropenia severa (menos de 400 neutrofilos/ μ l); dos de los gatos afectados de neutropenia severa presentaron fiebre depresión y anorexia, uno de los cuales murió de septicemia. Un ligero decremento en el número de linfocitos paralelo al decremento en neutrofilos, y linfopenia absoluta desarrollada en 2 de 7, (29%) gatos tratados (16).

La correlación entre la dosis de griseofulvina y la severidad de la neutropenia no es aparente. La patogénesis de la neutropenia asociada a



la griseofulvina en gatos seropositivos al VIF no está clara, aunque el mecanismo de estos toxicosis no es bien conocido, se han postulado interacciones inmunomediadas. Los resultados de estudios preliminares indican que la griseofulvina aumenta la unión de complejos inmunes (o anticuerpos) a los granulocitos en gatos infectados (16).

4. INFECCION E INMUNIDAD

Aun cuando los anticuerpos contra las proteínas virales específicas se evaluaron en los gatos con inoculación experimental del VIF, no se valoró e informó sobre un anticuerpo neutralizante. La evaluación de la inmunidad celular específica contra el VIF en los gatos infectados tampoco fue motivo de publicaciones (1, 6, 17, 20).

En las lentivirosis de otras especies, la presencia de la inmunidad celular y los títulos de anticuerpo neutralizante se observaron en el huésped en presencia de infección latente. Hay evidencia en el SIDA humano de que la excreción viral aumenta bastante cuando el cuadro es sintomático y este mismo fenómeno se comunico en los gatos infectados con VIF (1, 6, 17, 20).

Los eventos que conducen a la inmunodeficiencia en la infección con el VIF no se comprenden muy bien. La proporción se altera como resultado de la depleción absoluta de los linfocitos circulantes que expresan el antígeno de superficie CD4 (1, 6, 17, 20).



Los linfocitos CD4 actúan como células asistentes / inductoras en la inmunidad celular y su depleción redundante en una rápida reducción de las funciones inmunocelulares. En forma reciente, se ha obtenido la disponibilidad de anticuerpos monoclonales contra las proteínas CD4 y CD8 felinas. La valoración de las proporciones de CD4:CD8 en los gatos VIF positivo reveló modificaciones similares a las encontradas en los humanos con SIDA y esto se debe a la severa depresión de los niveles de linfocitos T CD4 por lo que se invierte la relación CD4:CD8. Los gatos con infección natural sintomática muchas veces tienen invertidas las proporciones linfocíticas, en los casos experimentales, la inversión de la proporción suele suceder después en un periodo de dos años o más. Las proporciones se invierten después de algunos meses en gatos infectados con VIF y VLPe, en tanto que las mismas en los controles positivos al VLPe asintomáticos y positivos al VIF asintomáticos son normales durante el mismo intervalo luego de la inoculación viral. Se desconoce el mecanismo para la depleción de los linfocitos CD4 en los gatos infectados con VIF. Sumado a esto, aun no se ha identificado al receptor celular del VIF (1, 6, 17, 20).

La respuesta al mitógeno linfoblástico dependiente de células T llega a ser defectuosa en una etapa temprana de la infección y es asociada con el decremento en el número de linfocitos T CD4. La magnitud de la respuesta defectuosa progresa con el curso de la infección y puede llegar a ser completamente irresponsiva en el estado terminal de la enfermedad ó SIDA. El decremento en la respuesta efectiva al mitógeno linfoblástico no es notado hasta que el número de linfocitos T CD4 cae en una severa



depresión alrededor de los 2 años postinfección (1, 6, 17, 20).

A pesar de la hipergammaglobulinemia observada en algunos pacientes, la respuesta de anticuerpos a los inmunógenos dependientes de células T gradualmente llega a ser marcadamente disminuida, mientras que se mantiene una respuesta normal a los inmunógenos independientes de células T. Además, en los gatos infectados existe una menor producción de interleucina -2 (IL-2) y menor respuesta a la misma (1, 6, 17, 20).

En resumen, siguiendo al aumento inicial de anticuerpos contra el VIF, hay un largo periodo de bajo nivel de replicación viral, durante el cual, la patogénesis involucra el desarrollo de los defectos en el sistema inmune, ya descritas antes (1, 6, 17, 20).

La depleción de los linfocitos CD4 puede explicar en parte, la inmunosupresión y posteriores infecciones secundarias y oportunistas comprobadas en los gatos positivos al VIF. De cualquier manera, los factores responsables para la transición de un estado latente asintomático al del SIDA franco, están bien caracterizados. El aumento de la expresión viral, la pérdida de la inmunidad específica y la subsecuente desaparición de los linfocitos CD4 pueden provenir de la interacción de múltiples cofactores. Agentes específicos como los herpesvirus pueden potenciar de un modo directo esta emergencia de más variantes patogénicas del VIF en el huésped con el tiempo también podría



tener participación en la inducción del SIDA en los gatos positivos al VIF. El virus de la inmunodeficiencia puede obrar como modelo animal de gran provecho para el conocimiento de la activación del estado latente de los lentivirus (1, 6, 14, 17, 20).

El VIF se aísla con relativa facilidad desde la sangre de gatos seropositivos durante los estados inicial y terminal de la virosis. Su aislamiento es más complicado durante el estado sintomático y en los gatos seronegativos sanos positivos para el ADN proviral del VIF. El virus se aísla con mayor regularidad desde la médula ósea, linfonodos y linfocitos sanguíneos de los gatos infectados; también se puede aislar de los macrófagos peritoneales (1, 17).

5. COMPLEJO RELACIONADO AL SIDA

A) NEOPLASIAS

La prevalencia de neoplasias en gatos positivos al VIF tiene un rango de 1 a 62%. El linfoma, los tumores mieloides (Leucemia mielógena, enfermedad mieloproliferativa) y en menor grado carcinomas y sarcomas, son las neoplasias más comunes ligadas a infecciones con VIF (10%) (1, 2, 5, 7, 8, 9, 14, 15, 17, 18).

En un estudio realizado por Hutson y col. (1991) se evaluaron 1160 gatos y se encontraron 3 procesos neoplásicos: 1) Enfermedad



mieloproliferativa 2) Linfoma y 3) Carcinoma de células escamosas. Los gatos que presentaron enfermedad mieloproliferativa eran jóvenes (edad promedio 4 años) y un periodo de supervida corto (máximo 248 días). Los gatos con linfoma eran viejos (edad promedio 8 años) y un periodo de supervida de 80 días sin tratamiento y 243 días con quimioterapia. Los gatos con carcinoma de células escamosas también eran viejos (edad promedio 12 años) (7). Un estudio encontró que los gatos infectados con VIF únicamente son 5.8 veces más fáciles a desarrollar linfoma o leucemia y si están coinfectados con el VLFa y VIF tienen 77.3 veces más probabilidades de desarrollar linfoma o leucemia que los gatos no infectados. En contraste con los linfomas inducidos por el VLFa, los linfomas asociados al VIF se desarrollan en sitios extramedulares y ocurren en gatos de mayor edad (VIF= 3 años en promedio, VLFa=8 años en promedio). Sin embargo se piensa que los lentivirus no son oncogénicos por sí mismos, son meramente inmunosupresores, lo que impide la acción normal de los anticuerpos y células K y NK para destruir células cancerosas (7,16). Un lugar extremadamente poco común de linfoma fue documentado en dos gatos, se trataba de un linfoma periorbital. Los linfomas de cabeza y cuello fueron reportados en 6 de 21 gatos (2 Laringeos, 2 Sinusales, 1 Oral y 1 en la membrana nictitante). En otro estudio todos los gatos con enfermedad mieloproliferativa tuvieron coinfección VLFa/VIF, indicando un posible sinergismo oncogénico (7).



B) ENFERMEDADES DE LA CAVIDAD ORAL

La gingivitis y estomatitis crónica caracterizada por lesiones ulcerativas o proliferativas en la gingiva, fauces y algunas veces, en la mucosa oral, son los signos clínicos más frecuentemente observados en gatos infectados con VIF. Las lesiones pueden ser asociadas con sobrecrecimiento bacteriano, virus (herpesvirus ó calicivirus), o una defectuosa respuesta inmune al VIF y otros virus o bacterias resultando en una infiltración linfocítica, plasmocítica. La inmunodeficiencia provocada conduce a un sobrecrecimiento de la flora oral bacteriana asociada con sarro dental, periodontitis y gingivitis. La profilaxia y antibióticos sistémicos con frecuencia reducen estos procesos inflamatorios (1,9,15,17).

Tenorio y col. (1991) determinaron en un estudio, que los gatos infectados únicamente con el VIF tienen un nivel significativamente mayor de enfermedades orales y con lesiones mucho más severas que los gatos infectados, sólo con el VLFe, el calicivirus felino (CVF) o ambos. Los gatos infectados con el VIF que fueron posteriormente coinfectados con el VLFe y/o CVF, tienen sinergismo con el VIF, exacerbando la severidad de la enfermedad de la cavidad oral (19).

C) ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Los signos clínicos asociados con el tracto gastrointestinal, se han reportado en un 10-20% de los gatos infectados con VIF (1, 5, 11, 15, 17,



B) ENFERMEDADES DE LA CAVIDAD ORAL

La gingivitis y estomatitis crónica caracterizada por lesiones ulcerativas o proliferativas en la gingiva, fauces y algunas veces, en la mucosa oral, son los signos clínicos más frecuentemente observados en gatos infectados con VIF. Las lesiones pueden ser asociadas con sobrecrecimiento bacteriano, virus (herpesvirus ó calicivirus), o una defectuosa respuesta inmune al VIF y otros virus o bacterias resultando en una infiltración linfocítica, plasmocítica. La inmunodeficiencia provocada conduce a un sobrecrecimiento de la flora oral bacteriana asociada con sarro dental, periodontitis y gingivitis. La profilaxis y antibióticos sistémicos con frecuencia reducen estos procesos inflamatorios (1,9,15,17).

Tenorio y col. (1991) determinaron en un estudio, que los gatos infectados únicamente con el VIF tienen un nivel significativamente mayor de enfermedades orales y con lesiones mucho más severas que los gatos infectados, sólo con el VLFe, el calicivirus felino (CVF) o ambos. Los gatos infectados con el VIF que fueron posteriormente coinfectados con el VLFe y/o CVF, tienen sinergismo con el VIF, exacerbando la severidad de la enfermedad de la cavidad oral (19).

C) ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Los signos clínicos asociados con el tracto gastrointestinal, se han reportado en un 10-20% de los gatos infectados con VIF (1, 5, 11, 15, 17,



18).

La pérdida crónica de peso es un signo presente en el 20% de los gatos clínicamente enfermos. La enteritis crónica con diarrea, es con frecuencia responsable de esta pérdida de peso y puede ser asociada con, enfermedades inflamatorias (ej. enteritis plasmocítica) o parasitismo intestinal (ej. coccidiosis, toxoplasmosis) (1, 5, 11, 15, 17, 18).

En algunos casos, la pérdida crónica de peso puede ser uno de los signos característicos de una disfunción orgánica mayor (ej. colangiohepatitis y glomerulonefritis), infección sistémica (ej. toxoplasmosis y peritonitis infecciosa felina), ó enfermedad neoplásica (ej. linfoma) asociada con infección con VIF (1,5,11,15,17,18).

D) ENFERMEDADES DE VIAS RESPIRATORIAS

Aproximadamente un 25% de los casos de infección por VIF tienen problemas crónicos de las vías respiratorias altas evidenciadas por severa conjuntivitis y rinitis, así como bronquitis crónica. Presumiblemente, son patógenos secundarios, tales como calicivirus, herpesvirus o *Clamydia psittaci*, son responsables de estos signos. (1,2,8,10,11,14,15,17,18).



ENFERMEDADES OCULARES

Las enfermedades inflamatorias oculares, que involucran principalmente al tracto uveal, han sido ligadas a las infecciones por el VIH. Algunas de estas enfermedades oculares han sido asociadas con infecciones oportunistas tales como la toxoplasmosis, aunque algunas otras no han sido asociadas con alguna etiología específica y podrían ser inducidas por agentes virales. La conjuntivitis y la dacriocistitis ocular crónica son comunes en los gatos infectados con VIH, probablemente son atribuibles a infecciones secundarias bacterianas o virales (1, 15, 17).

E) TRASTORNOS DEL SNC

Los trastornos neurológicos asociados con la infección por el VIH pueden ser debidos a infecciones virales del SNC, lesiones de células infectadas por virus tales como los macrófagos, o menos común por infecciones oportunistas tales como la toxoplasmosis. Los signos del SNC son caracterizados por alteraciones de la conducta tales como demencia, conducta peculiar, convulsiones, neuropatías involucrando la cara y lengua, conducta motoras anormales, ataxias, atropías, ataxias, ataxias. (2, 8, 10, 11, 14, 15, 17, 18).



ENFERMEDADES OCULARES

Las enfermedades inflamatorias oculares, que involucran primeramente el tracto uveal, han sido ligadas a las infecciones por el VIH. Algunas de estas enfermedades oculares han sido asociadas con infecciones oportunistas tales como la toxoplasmosis, aunque algunas otras no han sido asociadas con alguna etiología específica y podrían ser inducidas por agentes virales. La conjuntivitis y la descarga ocular crónicas son comunes en los gatos infectados con VIH, probablemente son atribuibles a infecciones secundarias bacterianas o virales (1, 15, 17).

E) TRASTORNOS DEL SNC

Los trastornos neurológicos asociados con la infección por el VIH pueden ser debidos a infecciones virales del SNC, toxinas de células infectadas con virus tales como los macrófagos, o menos común por infecciones oportunistas tales como la toxoplasmosis. Los signos del SNC son caracterizados por trastornos de la conducta tales como demencia, conducta psicótica, convulsiones, movimientos involuntarios de cara y lengua, conducta motora anormal; incluyendo nistagmo, ataxia, temores(1,2,8,10,11,14,15,17,18).



F) TRASTORNOS DEL TRACTO URINARIO

La poluria crónica y la insuficiencia renal caracterizadas por azotemia ocurren en gatos positivos al VF con un promedio de edad de 7 años. La cistitis idiopática y bacteriana también han sido documentadas en gatos infectados con el VF (15, 17).

G) ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS

La artritis inmunomediada y la trombocitopenia autoinmune son hallazgos documentados en un pequeño número de gatos infectados con el VF (17).

H) ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Las enfermedades dermatológicas ocurren en un 10 a 15% de los gatos seropositivos al VF. Estas enfermedades incluyen infecciones bacterianas crónicas (principalmente piodermas por estafilococos), dermatitis miliar, dermatofitosis generalizada, y sarna demodéica o notoedric generalizada. Una otitis externa crónica y severa (purulenta o seromucosa) son un hallazgo común en gatos infectados con el VF (1, 15, 17).



F) TRASTORNOS DEL TRACTO URINARIO

La poluria crónica y la insuficiencia renal caracterizadas por azotemia ocurren en gatos positivos al VIF con un promedio de edad de 7 años. La cistitis idiopática y bacteriana también han sido documentadas en gatos infectados con el VIF (15, 17).

G) ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS

La artritis inmunomediada y la trombocitopenia autoinmune son hallazgos documentados en un pequeño número de gatos infectados con el VIF (17).

H) ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Las enfermedades dermatológicas ocurren en un 10 a 15% de los gatos seropositivos al VIF. Estas enfermedades incluyen infecciones bacterianas crónicas (principalmente piodermas por estafilococos), dermatitis miliar, dermatofitosis generalizada, y sarna demodéica o notoedrica generalizada. Una otitis externa crónica y severa (purulenta e seromucosa) son un hallazgo común en gatos infectados con el VIF (1, 15, 17).



OBJETIVOS

- 1. Actualizar la información existente sobre la fisiopatología de la inmunodeficiencia viral felina.**
- 2. Establecer los mecanismos de transmisión, infección y desarrollo de la inmunodeficiencia viral felina.**
- 3. Correlacionar las fases de la infección viral con las anomalías clínicas observadas en la inmunodeficiencia viral felina.**

PROCEDIMIENTO

La información se obtendrá del material bibliográfico presente en la biblioteca y hemeroteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, así como de bibliotecas particulares de clínicas localizadas en el Distrito Federal Área metropolitana para su análisis y categorización.



ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Actualmente se reconoce que la única vía de transmisión natural del VIF son las mordeduras (1, 3, 5, 8, 9, 14, 17, 18). La saliva es el fluido corporal que mayor cantidad de virus contiene (1,3,17). Se ha determinado que el riesgo de contagio es mayor durante los estados agudo y crónico (1, 17).

A pesar de que algunos autores reconocen 5 etapas de la infección (8,17), se acepta en general, 3 etapas: 1) Una fase aguda, 2) Una fase asintomática ó latente que puede durar meses o años y, 3) Una fase crónica o terminal (1, 5, 8, 11, 14, 15). En general ocurre la seroconversión de 2 a 4 semanas postinfección, calculándose la edad media en 4 años para gatos seropositivos y 10 años para los gatos clínicamente enfermos (1, 2, 5, 8, 10, 14, 15, 17).

Las lesiones de la cavidad oral son la patología más comúnmente encontrada, observándose estomatitis y gingivitis con infiltraciones plasmociticas (1, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 17, 18, 19). Las patologías del tracto gastrointestinal son constantes en los gatos infectados con VIF e incluyen pérdida de vellosidades, dilatación cecal, enteritis pligranulomatosa en intestino grueso con infiltración submucosa de neutrófilos, macrófagos y plasmocitos, aunque no se ha determinado claramente la patogenia de estas lesiones (1, 5, 8, 9, 14, 15, 17).



En los tejidos linfoides se ha reportado la hiperplasia folicular con presencia de folículos secundarios e infiltración plasmocítica como una constante en la fase aguda de la infección, no así en la fase crónica o terminal de la infección en la cual, predomina la atrofia folicular, depleción de células paracorticales y fibrosis (1, 5, 8, 14, 17).

Aunque las lesiones en SNC se observaron con frecuencia, sólo un pequeño porcentaje (menos del 5%) manifiestan enfermedad neurológica clínica. Estas patologías comprenden principalmente a la corteza cerebral observándose cambios de comportamiento como signo dominante (1, 5, 17). Los tipos celulares afectados en el SNC fueron: astrócitos, microglia y macrófagos cerebrales (5, 17).

Otros signos neurológicos (ataxia, caminar en círculos, parálisis y convulsiones) pueden ser más indicativos de enfermedades oportunistas tales como toxoplasmosis y criptosporidiosis (1, 5, 8, 17).

A pesar de la detección de elevados títulos de anticuerpos, no se encontró información sobre su capacidad neutralizante ni se valoró la inmunidad celular específica, así como tampoco se identificó el receptor celular para el virus (1, 17).

La depleción progresiva de linfocitos T CD4 explican la inversión en la relación CD4/CD8 así como la inmunosupresión y subsecuente infección por agentes patógenos oportunistas. Así mismo se observó la disminución



en la respuesta al mitógeno linfoblástico dependiente de células T, la cual puede llegar a ser nula en la fase terminal (1, 6, 17, 20).

Las anomalías hematológicas reportadas con mayor frecuencia son: linopenia, neutropenia y anemia no regenerativa. La leucocitosis es poco observada. Se concluye que las anomalías hematológicas son causadas por el VF y no son por lo tanto resultado de infecciones oportunistas (1, 4, 6, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 20). Shelton y col. (1991) indicaron que la griseofulvina potencializa las anomalías hematológicas llegando a producir linopenia y neutropenia absoluta (16). Las neoplasias reportadas en gatos fueron 3 principales: 1) Enfermedad mieloproliferativa, 2) Linfoma y, 3) Carcinoma de células escamosas. El promedio de edad para la presentación de tumores fue: Enfermedad mieloproliferativa 4 años, Linfoma 6 años y Carcinoma de células escamosas 12 años. Aparentemente existe un sinergismo oncogénico entre el VF y el VLPo (1, 2, 5, 7, 8, 9, 14, 15, 17, 18).

El complejo relacionado al SIDA (CRS) involucró 9 grupos de enfermedades(1,5,6,14,16,17):

- 1) Neoplasias
- 2) Trastornos oculares
- 3) Trastornos del BNC
- 4) Trastornos del tracto urinario
- 5) Enfermedades inmunomediadas
- 6) Enfermedades dermatológicas



7) Enfermedades de la cavidad oral

8) Enfermedades de las vías respiratorias altas

9) Enfermedades gastrointestinales

Las infecciones oportunistas en gatos infectados con FIV son : infección por calicivirus felino (CVF), toxoplasmosis, infección por poxvirus, candidiasis, criptosporidiosis, sarna demodélica generalizada, sarna notodélica, mycobacteriosis y hemabartanosis. Existe así mismo una pequeña proporción de asociación del VLFe con VIF, pero no se encontró asociación con el virus de la peritonitis infecciosa felina (VPIFe) (1, 14, 15, 17).



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

LITERATURA CITADA

1. August, J. R. : *Feline Internal Medicine*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991.
2. Barleugh, J. E. : "Colloquium on Feline Immunodeficiency Virus". *Exl. Pract.*, Vol 19 : 6-14 (1991).
3. Callenan, J. J., Heale, M. J. y Jarret, O. : "Transmission of Feline Immunodeficiency Virus from Mother to Kitten". *Vet. Rec.*, Vol 126 : 332-333 (1990).
4. Fleming, E. J., Mc Cow, D. L., Smith, J. A., Buehing, G. M. y Johnson, C. : "Clinical, Hematologic, and Survival Data from the Cats Infected with Feline Immunodeficiency Virus : 42 cases (1983-1988)". *JAVMA*, Vol 199 : 913-916 (1991).
5. Friend, S. C. E., Birch, C. J., Loring, P. M., Marshall, J. A. y Studdert, M. J. : "Feline Immunodeficiency Virus : Prevalence, Disease associations and isolation". *Anim. Vet. J.*, Vol 67 : 236-242 (1990).
6. Hara, Y., Ishida, T., Ejima, H., Tagawa, M., Motoyoshi, S., Tomoda, I., Shimizu, M. y Shichinohe, K. : "Decrease in Mitogen induced Lymphocyte Proliferative Responses in Cats Infected with Feline Immunodeficiency Virus". *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Vol 62 : 573-576 (1980).
7. Hutson, C. A., Rideout, B. A. y Pedersen, N. C. : "Neoplasia Associated with Feline Immunodeficiency Virus in Cats of Southern California". *JAVMA*, Vol 199 : 1357-1361 (1991).
8. Morales, G. R. y Villegas, A. H. : "Síndrome de inmunodeficiencia Adquirido en Felinos". Memorias del II Congreso de la Asociación Panamericana de Especialistas en Pequeñas Especies, XXIV Congreso AMMEPE, XV Congreso ACVAMM. Monterrey N.L., 1989.

-
9. Norworthy, G. D. et al. : *Feline Practice*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1989.
10. O'Connor, T. P., Quentin, J. T. y Barlett, J. M.: "Report of the National FeV / FIV Awareness Project". *JAVMA*, Vol 199 : 1348-1353 (1991).
11. Pedersen, N. C.: *Feline Infectious Disease*. American Veterinary Publications Inc, U.S.A 1988.
12. Poli, A., Gianelli, Ch., Pietallo, M., Zaccaro, L., Pieracci, D., Benidelli, M. y Mahvadi, G.: "Detection of Salivary Antibodies in Cats Infected with Feline Immunodeficiency Virus". *J. Clin. Microbiol.* Vol 30 : 2036-2041 (1992).
13. Remington, K. M., Chesbro, B., Wehrly, K., Pedersen, N. C. y North, T. W.: "Mutants of Feline Immunodeficiency Virus Resistant to 3-Azido-2-Deoxythymidine". *J. Virol.* Vol 65 : 306-312 (1991).
14. Robinson, W. F., Shaw, S. E., Alexander, R. y Robertson, I.: "Feline Immunodeficiency Virus". *Aust. Vet. J.* Vol 67 (1991).
15. Shelton, G. H.: "Clinical Manifestations of Feline Immunodeficiency Virus Infection". *Est. Exot.* Vol 10 : 14-20 (1991).
16. Shelton, G. H., Linenberg, M. L. y Abkowitz, J. L.: "Hematologic Abnormalities in Cats Seropositive for Feline Immunodeficiency Virus". *JAVMA*, Vol 199 : 1363-1367 (1991).
17. Shering, R. G. et al. : *The Cat Diseases and Clinical Management*. 2a ed. Churchill Livingstone, New York, 1984.
18. Siegal, M. et al.: *The Cornell Book of the Cats*. Wiley Books. New York, 1980.

19. Tenorio, A.P., Franti, Ch. E., Medwell, B. R. y Pedersen, N. C.: "Chronic Oral Infections of Cats and their Relationship to Persistent Oral Carriage of Feline Calicivirus, Immunodeficiency, or Leukemia Viruses". *Vet. Immunol. Immunopathol.* Vol 29:1-14 (1991).

20. Tompkins, M. B., Nelson, P. D., English, R. V. y Novotny, C.: "Early Events in the Immunopathogenesis of Feline Retrovirus Infections". *JAVMA*, Vol 199: 1311-1318 (1991).