

Parvovirus Canino: su Evolución.

Vet. Arg. ? Vol. XXVIII ? Nº 273 ? Enero 2011.

Rivadeneira Barreiro, Pilar¹ y Gómez, Néida Virginia²

Resumen.

El PVC-2 está estrechamente relacionado genética y antigénicamente con el virus de la Panleucopenia felina (PVF). Los 6 ó 7 cambios de aminoácidos entre PVF y PVC-2 y al menos los 5 ó 6 cambios entre las variantes PVC-2a/b originan importantes modificaciones antigénicas y biológicas. Las habilidades obtenidas para replicarse en el huésped felino como la adaptación al canino han contribuido a la evolución de las variantes de PVC-2 (PVC-2a, 2b y 2c), dando un completo reemplazo del tipo original en el ambiente. Existe preocupación a consecuencia de la aparición de estas nuevas cepas, pues podrían causar una enfermedad más grave que el tipo original. Todo esto ha ocasionado un debate acerca de la eficacia de la inmunización contra infecciones causadas por las variantes antigénicas del PVC 2a/2b/2c, ya que las vacunas provienen de modificaciones realizadas del virus original PVC-2. Las variantes de parvovirus canino tipo 2 pueden representar una amenaza para las poblaciones felinas y caninas, lo que justifica los esfuerzos para continuar con investigaciones que aporten datos significativos para estudiar la evolución viral. Debido a todo esto se ha realizado esta recopilación de los trabajos publicados más relevantes para la comprensión del PVC y de las enfermedades que produce.

Palabras clave: Parvovirus Canino, Panleucopenia Felina.

Summary.

CPV-2 is genetically and antigenic closely related to feline panleukopenia virus (FPV). 6 to 7 amino acid changes between FPV and CPV-2 and at least 5 or 6 changes between the variants CPV-2a / b create important antigenic and biological changes. The skills gained to replicate in the host cat and dog adaptation contributed to the evolutionary success of the variants of CPV-2 (CPV-2a, 2b and 2c), giving a complete replacement of the original type in nature. There is concern as a result of the emergence of these new changes as they may cause more severe disease than the original type. All this has led to a debate about the efficacy of immunization against infections caused by antigenic variants CPV 2a/2b/2c, since vaccines come from modifications realized to the original CPV-2. Variants of canine parvovirus type 2 may represent a risk to the feline and canine populations, which justifies the efforts of continuing research. This provides meaningful data to study viral evolution. Because of all this, the review of the more relevant published papers has been done to understand the CPV and the diseases caused by the virus.

Key words: Canine Parvovirus, Feline Panleukopenia.

1- pilar.rb26@hotmail.com Especialista en Clínica Médica de Pequeños Animales. Facultad de Ciencias veterinarias de la UBA. Argentina.

2- ngomez@fvvet.uba.ar Profesora Titular de Clínica Médica de Animales Pequeños. Facultad de Ciencias Veterinarias de la UBA. Argentina.

I- Introducción.

Desde 1978 los perros de toda edad y raza han sido víctimas de una enfermedad muy contagiosa causada por un virus que ataca el tracto intestinal, a los glóbulos blancos de la sangre, y en algunos casos al músculo cardiaco.

El Parvovirus canino tipo 2 (PVC-2) es una de las causas más importantes que provocan mortalidad en cachorros. Esta infección viral de gran distribución mundial se encuentra estrechamente relacionada con el virus de la panleucopenia felina (VPF). El PVC-2 es el responsable de la enteritis parvoviral clásica, la que por lo general ocasiona signos a los 5-15 días de infectar al animal a través de la vía oro-fecal, con la invasión y destrucción preferencial de las células progenitoras de médula ósea y epitelio de las criptas intestinales.

La enfermedad producida por el parvovirus canino se contrae por contacto entre los perros y ha sido diagnosticada donde quiera que se congregan. Un perro que este confinado en la casa o en el patio y que entre rara vez en contacto con otros perros tiene menos posibilidades de contraerla.

El parvovirus canino es resistente a condiciones climáticas extremas y puede sobrevivir durante largos períodos. Se disemina con facilidad de un lugar a otro en el pelo o en las patas de los animales enfermos o bien en las jaulas, los zapatos, o cualquier otro objeto contaminado.

El interés de este virus se basa en la presentación de las variantes antigénicas surgidas desde el momento de su descubrimiento, las cuales han sido estudiadas profundamente a fin de conocer sus repercusiones en el hospedador.

II- Clasificación del Parvovirus Canino.

Actualmente se conocen dos parvovirus distintos (PVC) como agentes infecciosos para los perros:

1- El virus patógeno PVC-2 que fue identificado en 1978 como la causa de una enfermedad nueva de los perros y de los caninos salvajes.

2- El «virus diminuto de los caninos», (MVC, PVC-1) que fue reportado por Binn en 1970. El MVC es un parvovirus completamente diferente que no había sido asociado con enfermedad natural hasta 1992. El MVC puede causar neumonía, miocarditis y enteritis en los cachorros ó infección transplacentaria en las hembras preñadas, con reabsorción de los embriones y muerte fetal. Las infecciones con éste virus han sido confirmadas en USA, Suecia, Alemania y en Italia. (Truyen et al., 2000b).

El PVC-2 fue transitorio en la naturaleza. Los nuevos tipos antigénicos que surgieron lo remplazaron. Se han reportado tres variaciones de PVC-2: 2a, 2b, 2c. El origen del virus es desconocido pero se han planteado varias hipótesis: **1.** Que surgió de una mutación directa del PVF, **2.** De una vacuna del PVF ó **3.** De una adaptación de un virus íntimamente relacionado con otras especies de carnívoros como el visón y el zorro (Truyen et al., 1999). La extensión del rango de huéspedes a los perros y a los gatos tiene consecuencias epidemiológicas importantes. Cualquier perro con la infección por parvovirus es también un portador de un agente potencialmente patógeno para los gatos no vacunados. (Truyen et al., 2000b).

III-Evolución del PVC-2.

Las variantes antigénicas de PVC-2, PVC tipo 2a y 2b se identificaron en 1980 (Parrish et al., 1985, 1991). En el transcurso del tiempo lograron remplazar completamente el tipo original. Los cambios de aminoácidos en las secuencias de la proteína VP2 de PVF, PVC-2, y PVC 2a y 2b son responsables de importantes cambios antigénicos y biológicos, haciendo del PVC un importante modelo para estudiar la evolución viral (Truyen and Parrish, 1992; Truyen et al., 1996b; Parker et al., 2001; Hueffer and Parrish, 2003).

La replicación *in vivo* de PVF en el gato y de PVC-2 en el perro se caracteriza por una multiplicación en los tejidos linfáticos y en las células del epitelio intestinal y por una eliminación masiva con las heces. La replicación del PVC se realiza tanto en líneas celulares caninas como felinas, mientras que el PVF replica solo en células felinas. La replicación *in vivo* de PVF en el gato y de PVC-2 en el perro se caracteriza por su multiplicación en los tejidos linfáticos y en las células del epitelio intestinal y por una eliminación viral masiva con las heces. (Buenavoglia).

El parvovirus canino tipo 2 (PVC-2), está estrechamente relacionado, genética y antigénicamente, con el parvovirus felino (PVF) y con los parvovirus similares al PVF de carnívoros silvestres (Truyen et al., 1995; Parker et al., 2001) de los que se cree se originó mediante un salto de especie y posterior rápida adaptación (Shackelton et al., 2005). Inicialmente el parvovirus tipo 2 original no replicaba en absoluto en tejidos de gato, sin embargo ambas variantes de PVC (2a y 2b) han recuperado la habilidad de replicar *in vivo* en el hospedador felino (Truyen and Parrish, 1992; Chalmers et al., 1999). Los estudios sobre las interacciones del PVF y PVC con su receptor celular, el receptor de transferrina,

han revelado que mientras que el PVF se fija específicamente al receptor de transferrina felino, el PVC-2 y sus variantes pueden fijarse tanto al receptor de transferrina felino como canino. Por otra parte, las variantes antigénicas del PVC-2 se fijan al receptor canino de transferrina mucho más eficientemente que el tipo 2 original (Hueffer and Parrish, 2003).

Esta habilidad del PVC-2 para replicarse en el huésped felino como la adaptación al canino pudo haber contribuido al éxito evolutivo de las variantes del PVC-2, dando lugar al completo reemplazo del tipo 2 original en la naturaleza.

A diferencia del original parvovirus canino tipo 2 (PVC-2), las variantes de PVC-2 han adquirido la capacidad de replicarse in vivo en los gatos. Durante el año 2008, dos casos distintos de infección por parvovirus se diagnosticaron en los laboratorios de la Facultad de Medicina Veterinaria de Bari. Una variante PVC-2a se identificó en un gatito persa de 3 meses de edad. Mostraba signos clínicos de Panleucopenia Felina (PVF), es decir gastroenteritis aguda y leucopenia marcada y además ulceraciones orales. Éste murió a los ocho días de la aparición de la enfermedad. Posteriormente se detectó una cepa PVC-2a genéticamente idéntica al virus felino en dos cachorros que convivieron en el mismo ambiente con el gatito, probablemente ellos fueron la fuente de infección.

Por otra parte se produjo la infección por una cepa PVC-2c en un gato Europeo de pelo corto de 2.5 meses de edad, mostrando diarrea no hemorrágica con recuento normal de glóbulos blancos. Mediante análisis de la secuencia de la proteína de la cápside mayor del gen, la cepa felina PVC-2c mostró 100% de identidad con tipo 2c canino aislado recientemente. A los dos gatitos se les había administrado vacunas polivalentes contra patógenos comunes incluido el virus de la PVF (Decaro et al., 2010a). Tomando en consideración la medida de protección de las vacunas felinas contra las variantes antigénicas del PVC-2.

Como consecuencia de la detección de variantes de PVC-2 en el felino ha surgido un debate acerca de la eficacia de las vacunas basadas en FPLV contra infecciones causadas por variantes PVC 2a, 2b y 2c. En un estudio realizado (Gamoh et al., 2005), una vacuna basada en FPLV fue capaz de una protección cruzada frente a una cepa virulenta PVC-2b. Es importante tomar en cuenta que el virus de la Panleucopenia Felina ha mantenido una cierta estabilidad genética (Decaro et al., 2008c), no así el PVC-2. Hay varios informes sobre la detección de gatos afectados por PVF (Mochizuki et al., 1993; Truyen et al., 1996a; Ikeda et al., 2000). Los resultados de los estudios proporcionan evidencia firme de que las variantes PVC-2 pueden representar una amenaza para las poblaciones felinas, lo que justifica los esfuerzos para aumentar la vigilancia epidemiológica y para evaluar la eficacia de las actuales vacunas.

IV- Variante Antigénica de PVC-2: Glu-426 (PVC-2c).

En el 2001 en Italia se detectó un nuevo tipo antigénico de parvovirus canino (Buonavoglia et al. 2001). Se encontró que dos cepas aisladas de perros con gastroenteritis contenían dos variaciones de aminoácidos en comparación con el tipo 2b clásico: Ser297Ala y Asp426Glu. El cambio en el residuo 297 es compartido por la mayoría de los parvovirus caninos tipo 2a y 2b que circulan actualmente (Truyen, 1999, 2006; Battilani et al., 2001; Nakamura et al., 2004; Wang et al., 2005; Chinchkar et al., 2006; Martella et al., 2004, 2005, 2006) y afecta un residuo antigénico próximo al epítotope B sobre la región hombro de la cápside. Sin embargo la sustitución Asp426Glu no había sido observada previamente y se determinó su ubicación en un sitio antigénico importante, el epítotope A sobre el eje de simetría triangular de la cápside (Parrish et al., 1991; Agbandje et al., 1995).

Aún cuando el cambio de Asp426Glu represente una ventaja para la propagación viral, se ha observado que el curso clínico y la mortalidad en perros infectados con mutaciones Glu-426 es menos grave que en los brotes causados por PVC 2a y 2b (Buonavoglia, datos no publicados). Actualmente estas mutaciones Glu-426 se las denomina PVC-2c (Decaro et al., 2006b) y han sido detectadas con una alta frecuencia en Italia (Martella et al., 2004), representando el 60% de los parvovirus caninos detectados en el 2004 (Martella et al., 2005). Los análisis antigénicos y genéticos de las cepas aisladas de PVC-2, han revelado que el Glu-426 está sustituyendo al PVC-2b en la población de perros de este país (Decaro et al., 2005c).

Se han reconocido mutaciones adicionales en residuos importantes de la proteína de la cápside de PVC, tales como los residuos 297, 300 y 426, lo que sugiere que el parvovirus canino todavía se encuentra en proceso de evolución (Ikeda et al., 2000; Truyen et al., 2000a; Buonavoglia et al., 2001; Martella et al., 2004; Nakamura et al., 2004).

Para caracterizar 414 muestras positivas para PVC colectadas en Italia durante los años 1995-2005 se utilizaron pruebas de sonda MGB específicas de tipo, las que revelaron 268 (64,73 %) PVC tipo 2a, 49 (11,83 %) tipo 2b y 97 (23,43 %) tipo 2c. El análisis retrospectivo reveló que PVC-2c no estaba presente en Italia antes del año 2000. La frecuencia relativa de las variantes sufrió una rápida fluctuación durante los años 1995-2005, durante los cuales PVC-2c reemplazó rápidamente a PVC-2b, el que ha sido detectado sólo raramente en Italia durante los últimos dos a tres años. (Decaro et al., 2006b)

En Alemania se analizaron 37 aislamientos de PVC a partir de perros con diarrea entre los años 1996-2005 que habían sido caracterizados inicialmente como PVC-2a (n=5) o PVC-2b (n= 32). Un nuevo análisis de los mismos con la prueba de sonda MGB confirmó la identidad de los PVC-2a, pero mostró que sólo 18 cepas eran verdaderos PVC-2b, mientras que 14 de estos aislamientos fueron, en realidad, clasificados como PVC-2c (N. Decaro y U. Truyen, datos no publicados). La cepa de PVC-2c más antigua fue aislada en 1996, lo que evidencia que esta mutante había estado circulando en Alemania por al

menos 4 años hasta su primera detección en Italia en el año 2000 (Buonavoglia et al., 2001).

La identificación de PVC-2c también ha sido reportada en otros países como Vietnam (Nakamura et al. 2004), España (Decaro et al., 2006d), Escocia (Davis et al., en prensa; N. Decaro, datos no publicados).

IV- Patogenia.

La patogénesis de las infecciones por el PVC y por el PVF en perros y en gatos es muy similar. La replicación del PVC en el perro se realiza en el epitelio intestinal y tejidos linfoides. La vía de entrada y el sitio de la primera replicación se ubican en las células de la nasofaringe y de la orofaringe, así como en las amígdalas y otros tejidos linfoides (Carman and Povey et al., 1985). La principal y más frecuente ruta de infección es a través de la vía oral por medio de la materia fecal, ropa y zapatos (Carmichael et al., 2005). En fase de viremia el virus se disemina, y después de 1 a 3 días se encuentra en las amígdalas, timo, nódulos linfáticos mesentéricos y retrofaríngeos. A los 3 días pos-infección el virus se puede recuperar del tejido linfático asociado con el intestino (las Placas de Peyer). La infección de las células de las criptas del intestino se produce después de la fase de viremia y que no es consecuencia directa de la presencia de virus ingerido en la luz intestinal. Los anticuerpos neutralizantes circulantes son capaces de disminuir la extensión de la infección en el epitelio intestinal, pero no previenen la infección, a menos que se presenten en niveles altos. Este fenómeno tiene importancia durante la vacunación dado que las vacunas inactivadas pueden prevenir la enfermedad por varios meses, pero ellas no previenen una infección en curso, excepto unas pocas semanas post vacunación. (Truyen et al., 2000b)

V- Potencial Patogénico de PVC-2c.

Existe preocupación porque las nuevas variantes antigénicas puedan causar una enfermedad más grave que el tipo 2 original (Carmichael, 2005). Estos cambios en el comportamiento biológico pueden estar asociados con la mayor habilidad de PVC-2a y PVC-2b de fijarse al receptor de transferrina en comparación con el tipo 2 original (Hueffer and Parrish, 2003). La infección experimental de perros con diferentes niveles de anticuerpos maternos ha mostrado que PVC-2b es eliminado en títulos muy altos en las heces de perros infectados y que incluso cachorros con títulos HI de anticuerpos maternos de 1:160 pueden ser infectados (Decaro et al., 2005a).

La patogenicidad del PVC-2c fue reportada en dos camadas de cachorros infectadas naturalmente de parvovirus canino tipo 2 causado por el Glu-mutante 426. Las crías infectadas (n: 6) fueron monitoreadas diariamente para evidenciar signos clínicos y cambios hematológicos. La enfermedad inducida por el Glu-mutante 426 fue leve en los cachorros infectados. No se observaron vómitos y diarreas hemorrágicas, sin embargo los

cachorros presentaron diarrea mucoide, depresión, leucopenia y linfopenia. La fiebre y la pérdida de apetito fueron observadas solo en dos cachorros. El virus fue detectado en las heces por 4.5, 6.5 y 46 días por hemaglutinación, aislamiento del virus en cultivos celulares, y por PCR. Mediante PCR, los mayores títulos virales se detectaron en las heces de dos camadas a los 10 días. (Decaro et al., 2005b). Sin embargo, este sugerido curso benigno de la infección por PVC-2c contrasta con los hallazgos recientes que indican una enfermedad más grave inducida por este mutante. Aún más, las observaciones preliminares sugieren que PVC-2c se aísla frecuentemente de perros enfermos o muertos de entre 6 meses y 2 años de edad (C. Buonavoglia, observación personal).

VI- Signos Clínicos y Patología.

Tanto el PVF como el PVC infectan a las células epiteliales de las criptas de las vellosidades intestinales del íleon y del yeyuno que se encuentran en división rápida, entre los días 3 a 5 pos-infección. Durante la fase intestinal de la infección, el virus es excretado en grandes cantidades por las heces. La eliminación del virus se realiza desde los 3 a los 9 días pos-infección, y los picos más altos aparecen en ese momento ó antes de la aparición de los signos clínicos (Decaro et al., 2005b, Greene et al., 2006; Pollock et al., 1982). La severidad de la infección dependerá del ritmo de recuperación de las células epiteliales del intestino y el cuadro clínico reflejará la extensión del daño producido en las células epiteliales del intestino delgado. (Truyen et al., 2000b)

La infección de los cachorros recién nacidos con PVC fue inicialmente reportada por Jezyk et al., (1979). Esta infección se caracteriza por la infección del corazón en desarrollo, produciendo la muerte por miocarditis, generalmente entre las 3 y las 8 semanas de edad, pero dicha muerte puede ocurrir hasta pasadas las 16 semanas de edad ó raramente más tarde. Los gatitos que se infectan en el útero ó rápidamente después del nacimiento, presentan replicación viral en las células del epitelio germinal externo del cerebelo, produciendo hipoplasia cerebelosa. La dependencia de la edad con respecto a la infección del miocardio ó del cerebelo en los gatos se debe a la división activa de éstos tejidos, pero esto se produce solamente en animales muy jóvenes. (Truyen et al., 2000b).

Las cargas virales más altas de las variantes antigénicas del PVC-2 en los caninos se encontraron en los tejidos linfoides, con títulos máximos observados en las amígdalas en perros infectados con PVC-2c, y en el bazo de perros infectados con PVC-2b. Títulos muy altos de ADN fueron observados en la medula ósea. En el tracto urinario se encontró la más baja cantidad de ADN PVC-2. Sorprendentemente se encontró ADN viral en el tejido nervioso incluyendo cerebro, cerebelo y el bulbo cerebral (Decaro et al., 2007a).

Las infecciones neonatales también pueden producir una infección generalizada con lesiones en diversos tejidos. Las infecciones de los gatos *in útero* por PVF pueden producir muerte del feto, reabsorción, aborto y muerte neonatal (Truyen et al., 2000b).

La enfermedad es frecuentemente asintomática en perros viejos ó en cachorros que reciben bajas dosis del virus debido a que la severidad de la infección está altamente relacionada con la dosis. Así es que un cachorro puede adquirir la infección por PVC y que manifieste una reacción leve ó ningún síntoma de enfermedad, no obstante, el virus se replica en el intestino de ese animal y después puede ser esparcido en grandes cantidades hacia otros perros susceptibles que estén en contacto (Truyen et al., 2000b). En los gatos infectados con PVF se observa una marcada panleucopenia (Gillespie and Scott 1973, Addie et al 1996, Greene 1998), mientras que en los perros infectados con PVC frecuentemente se detecta una linfopenia relativa (Appel et al., 1979; Burtonboy et al., 1979; Decaro et al., 2005b; Johnson et al., 1979; Kelly et al., 1978). El número de linfocitos disminuye pero hay un leve efecto sobre el número de eosinófilos, basófilos, monocitos y glóbulos rojos.

La replicación viral se produce especialmente en áreas de células en división. Unas de las principales manifestaciones clínicas de la infección con el PVC son la anorexia y la deshidratación, por lo tanto el tratamiento temprano con soluciones electrolíticas es fundamental. La restauración de la arquitectura normal del intestino delgado toma 2 ? 3 semanas después de la infección. (Truyen et al., 2000b)

En estudios experimentales en gatos de los cuales se aisló PVC-2b, el virus causó solamente una leve leucopenia (Mochizuki et al 1996, Truyen et al 1996, Nakamura et al 2001), pero hubo una marcada linfopenia. La infección del tejido linfoide con PVC produce lisis de linfocitos, depleción celular y la posterior regeneración de los tejidos en los animales que sobreviven.

Se ha descrito el riesgo más alto de padecer una enfermedad severa por parte de ciertas razas, tales como: Doberman Pinschers, Rottweilers y Spaniels Springer Inglés. Los cuadros de parvovirus pueden ser exacerbados por infecciones concurrentes con Giardias, Ancillostomas, con otros organismos entéricos ó con el Coronavirus canino. (Truyen et al., 2000b)

La distribución del PVC tiene patrones similares en perros infectados por el PVC-2a, 2b y 2c, revelando que las variantes tienen el mismo comportamiento biológico. La replicación en perros y gatos es principalmente en los tejidos que están en mitosis como la médula ósea, órganos linfoides y las criptas intestinales. La distribución en el tejido nervioso ha sido descrita en gatos, mientras que en perros el antígeno de PVC nunca ha sido detectado en las neuronas, a pesar de la presencia de neurodegeneración. En contraste con estudios anteriores, se ha demostrado la presencia de altos títulos de ácido nucleico de PVC en tejidos como el cerebro, cerebelo y el bulbo. En estudios realizados los títulos de ADN PVC detectados en las heces fueron generalmente más bajos que los observados en los

órganos linfoides. Se ha demostrado previamente que el esparcimiento del ADN PVC en las heces llega a las cargas máximas en los primeros días después de la infección (con un pico de 7-8 días posteriores), con una rápida disminución en los días 10-11 posteriores a la infección. Los resultados indicaron que en el laboratorio, donde los métodos moleculares no son empleados rutinariamente, los métodos tradicionales de diagnóstico para la detección del PVC en perros muertos pueden ser realizados en órganos intestinales y no en heces o en contenido intestinal. (Decaro et al., 2007a)

VII- Diagnóstico.

La magnitud del aumento de las proteínas del suero de fase aguda en perros con enteritis parvoviral podría ser un indicador útil del pronóstico de la enfermedad. En las proteínas de fase aguda, la proteína C reactiva es un potente predictor de la mortalidad en perros con enteritis por parvovirus. (Kocaturk et al., 2010)

La confiabilidad y utilidad del método de inmunohistoquímica para la demostración del parvovirus canino tipo 2 (PVC-2) fue evaluada en 30 casos de intestino delgado con lesiones histopatológicas que sugerían parvovirus canino. Se obtuvieron reacciones inmunohistoquímicas positivas en 76.67% (23 casos) de las muestras procesadas. Los linfocitos, macrófagos y células necróticas de las criptas intestinales representaron las células que con recurrencia presentaron inmunopositividad. (Ruiz et al., 2006)

En el 2007 se evaluaron 11 perros y 11 gatos, y se demostró que el epitelio de la lengua es un tejido adecuado para las pruebas de confirmación para PVC-2 por la resistencia de este tejido a los cambios post mortem, a diferencia de la mucosa del intestino delgado que presenta sensibilidad a los cambios autolíticos post mortem y está sujeto a severos artefactos producto de la congelación y descongelación, lo cual podría dar resultados de PCR falsos negativos y dificultades en la interpretación de la prueba directa de anticuerpos fluorescentes (FA) o de tinción por inmunohistoquímica para PVC-2 y PVF. Por otra parte, la marcada necrosis de las criptas seguida por la pérdida completa de las células infectadas con el parvovirus y el colapso de la mucosa puede disminuir la sensibilidad diagnóstica de estas pruebas. (McKnight et al., 2007)

En el 2010 se analizaron las muestras de materia fecal de 47 perros sospechosos de infección por PVC-2 por PCR en tiempo real, hemaglutinación (HA) y por un ensayo de PCR convencional. La comparación entre los resultados de los tres ensayos distintos reveló que PCR en tiempo real es más sensible que la HA y PCR convencional y permite la detección de bajos títulos de PVC 2 en los perros infectados. (Kumar et al., 2010)

El diagnóstico del parvovirus canino (PVC) por lo general se hacía empleando un método rápido de análisis inmunocromatográfico, pero se debate todavía la capacidad de estas pruebas para detectar todas las variantes PVC, incluido el PVC-2c, En ensayos realizados

a 201 muestras fecales PCR positivas a parvovirus canino se comprobó que las pruebas para PVC son efectivas para detectar las variantes antigénicas PVC 2a, 2b y 2c, con un porcentaje de 80,4%, 78,0% y 77,0% respectivamente. Sin embargo considerando los límites de sensibilidad de las pruebas, los resultados negativos deben ser confirmados por métodos basados en la PCR. (Decaro et al., 2010b). Las pruebas rápidas son útiles para el diagnóstico de enteritis por parvovirus canino, pero no descartan la infección por parvovirus en un animal con signos clínicos típicos. (Schmitz et al., 2009).

Para la detección del virus de la panleucopenia felina (PVF) se realizaron estudios para conocer la capacidad del SNAP parvovirus canino (Parvo SNAP, IDEXX Laboratories) para detectar PVF. Se tomaron 97 muestras de heces de gatos con sospecha de infección. Cincuenta y cinco muestras fueron positivas de SNAP Parvo y 54 de los 55 también fueron positivos por PCR convencional y fueron identificados como PVF por secuencia genética. El estudio demostró que el SNAP Parvo puede detectar PVF en muestras clínicas. (Abd-Eldaim et al., 2009).

VIII- Inmunización.

Muchas de las vacunas usadas provienen de modificaciones realizadas del virus original PVC-2, aislado a finales de la década de 1970 y principios de 1980. Estas son vacunas muy potentes capaces de prevenir la enfermedad y la infección, y tuvieron éxito en la transformación de la pandemia de PVC en una situación endémica controlada. Se ha demostrado que ciertas vacunas basadas en el tipo antigénico original PVC-2 protegen a los perros contra la infección con los nuevos tipos antigénicos (Yule et al., 1997) y ciertas vacunas basadas en PVF protegen a los gatos de la infección con PVC-2b (Chalmers et al., 1999). En un estudio se demostró que los perros vacunados con una sola dosis de vacuna parvovirus no sólo eran protegidos contra la enfermedad clínica causado por el PVC-2c si no también con el desafío viral (Spibey et al., 2008). Aun así, hay muchos casos de parvovirus en los perros y gatos y exclusivamente de animales jóvenes que se infectan en las primeras semanas de vida, cuando los anticuerpos adquiridos de la madre se están desvaneciendo.

Tanto las vacunas a virus atenuado como las inactivadas han demostrado inmunizar cachorros susceptibles. En forma experimental, las vacunas a virus vivos han demostrado proteger por lo menos 3 años o más. Las vacunas inactivadas ofrecen una inmunidad a la infección de duración limitada. Las vacunas preparadas con virus vivo modificado, (MLV) han demostrado ser más efectivas en la profilaxis que las vacunas inactivadas. Además de ser seguras al no inducir enfermedad, ni reversión de la virulencia, así como tampoco la generación de «nuevos virus» a partir de los virus vacunales. (Truyen et al., 2000b)

Existe un dilema clínico sobre la aparición de gastroenteritis graves en crías después de la aplicación de la vacuna contra parvovirus canino. Se ha postulado la reversión de la virulencia de las vacunas PVC MLV, pero nunca ha sido demostrada. En el 2007 se confirmó que la mayoría de los casos de la enfermedad de parvovirus ocurridas después de la vacunación estaban relacionados con la infección con cepas de campo del parvovirus canino tipo 2 (PCV-2) en lugar de la reversión a la virulencia del virus vivo modificado que contiene la vacuna (Decaro et al., 2007b).

La vacunación puede ofrecer una respuesta inmune que es similar en duración a la realizada por una infección natural. Estas respuestas inmunes antivirales a menudo resultan en el desarrollo de la inmunidad estéril y la duración de la inmunidad es a menudo para toda la vida (Schultz et al., 2009b). La inmunización exitosa con la mayoría de las vacunas, puede realizarse con un grado elevado de confianza solamente en cachorros seronegativos, ó en cachorros con títulos de anticuerpos muy bajos. Los anticuerpos maternos (MDA) tienen un promedio de vida media de 9 ? 10 días. Sin embargo existe un «período crítico» («ventana de vulnerabilidad»), en el cual los MDA no están presentes en la cantidad necesaria como para brindar protección pero son capaces de neutralizar al virus vacunal, impidiendo la inmunización, lo que representa un problema en la inmunización de cachorros menores de 12 semanas. Y cuando el cachorro proviene de madres que han sido infectadas con el virus, la interferencia en la inmunización puede durar hasta 20 semanas (Truyen et al., 2000b).

Los perros y gatos de edad avanzada rara vez mueren por enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación, sobre todo cuando han sido vacunados e inmunizados siendo adultos jóvenes (es decir, entre 16 semanas y 1 año de edad). Sin embargo, los animales jóvenes mueren a menudo por falta de vacunación o porque no se vacuna a una edad apropiada (por ejemplo, muy temprano en la vida en la presencia de anticuerpos de origen materno [MDA]). Es así que se realizó un estudio para analizar la duración de la inmunidad de las vacunas en perros que no habían sido revacunados durante un tiempo de 9 años. Estos animales tenían anticuerpos del distemper canino (CDV), parvovirus canino tipo 2 (PVC-2) y adenovirus canino tipo-1 (CAV-1) en niveles considerados de protección y bajo los efectos de estos virus, los perros resistieron la infección y enfermedad. Así, incluso una sola dosis de vacunas de virus vivo modificado (MLV) (contra la CDV, CAV-2 y el PVC-2) o vacunas MLV felinas (contra el parvovirus felino [PVF], calicivirus felino [FCV] y herpesvirus felino [FHV]), cuando se administra a las 16 semanas o más, podría proporcionar inmunidad a largo plazo en un porcentaje muy elevado de animales, al tiempo que incrementa la inmunidad de grupo. (Schultz et al., 2009b)

Más recientemente realizaron una infección experimental de perros beagle con un aislamiento de campo de PVC-2c. Este desafío fue realizado principalmente para confirmar la habilidad de una vacuna tipo 2 existente para prevenir los signos clínicos y la eliminación

viral. Todos los perros vacunados fueron protegidos en su totalidad. Sin embargo, los 6 perros controles infectados enfermaron gravemente y mostraron leucopenia desde el día 4 pos-infección. Tres de ellos debieron ser sometidos a eutanasia y los 3 restantes se recuperaron pero necesitaron terapia de sostén. (Spibey *et al.*, 2006)

En general las vacunas deben contener los nuevos tipos antigénicos del virus, ya que esto implica una mayor protección, siempre y cuando éstas sean tan inmunogénicas como las antiguas. En Europa hay nuevas vacunas basadas en los nuevos tipos antigénicos, en un futuro cercano se podría revelar si existe ventaja alguna con estas nuevas vacunas. (Truyen *et al.*, 2006).

Conclusiones.

Esta actualización da una idea de la evolución del PVC- 2 y la importancia que ha originado a la ciencia su descubrimiento. La necesidad de entender de una manera más clara los cambios antigénicos ha motivado a investigadores a continuar con el estudio evolutivo de este virus. Gracias a los conocimientos plasmados en publicaciones hemos podido tener un seguimiento más certero para esclarecer dudas y consecuentemente tener una idea general del parvovirus y sus efectos en el canino y el felino.

Teniendo en cuenta estos aspectos, se ha recopilado información de varios autores, tratando de abarcar de una manera específica los aspectos más relevantes que han surgido en el transcurso de estos últimos años, incluyendo la evolución, patogenia, signos clínicos, diagnósticos y la inmunización.

Y de acuerdo con el Dr. Carmichael, la historia del parvovirus ilustra lo que puede llegar a hacer los esfuerzos de la ciencia para entender una enfermedad, encontrar medios para su control, caracterizar la naturaleza del agente causal y descubrir el mecanismo de su evolución.

Finalmente es necesario señalar que los virus de la familia Parvoviridae seguirán mutando, se requerirán posteriores indagaciones para lograr un mayor entendimiento de su avance y el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos capaces de detectar su presencia en el huésped. De esta manera se logrará un mayor control epidemiológico, sin dejar a un lado la importancia de obtener nuevas vacunas capaces de frenar la diseminación del virus.

Bibliografía.

Abd-Eldaim M, Beall M, Kennedy M., 2009. Detection of feline panleukopenia virus using a commercial ELISA for canine parvovirus. Addie DD, Jarrett O, Simpson J, Thompson H (1996) Feline parvovirus in pedigree kittens. *Veterinary Record* 138, 119.

Agabandje, M., Parrish, C.R., Rossmann, M.G., 1995. The recognition of parvovirus capsids by antibodies. *Seminars in Virology* 6, 219-231.

Appel MJG, Scott WF, Carmichael LE: 1979, Isolation and immunization studies of canine parvo-like virus from dogs with haemorrhagic enteritis. *Vet Rec* 105:156?159.

Battilani, M., Scagliarini, A., Tisato, E., Turilli, C., Jacoboni, I., Casadio, R., Prosperi, S., 2001. Analysis of canine parvovirus sequences from wolves and dogs isolated in Italy. *J. Gen. Virol.* 82, 1555-1560.

Buonavoglia, C., Evolución genética y antigénica de parvovirus canino tipo 2. Faculty of Veterinary Medicine ? University of Bary, Italy.

Buonavoglia, C., Martella, V., Pratelli, A., Tempesta, M., Cavalli, A., Buonavoglia, D., Bozzo, G., Elia, G., Decaro, N., Carmichael, L.E., 2001. Evidence for evolution of canine parvovirus type-2 in Italy. *J. Gen. Virol.* 82, 1555-1560.

Burtonboy G, Coignoul F, Pastoret PP, Delferriere N: 1979, Canine hemorrhagic enteritis detection of viral particles by electron microscopy. *Arch Virol* 61:1?11.

Carman, P. S., and R. C. Povey, 1985: Pathogenesis of canine parvovirus- 2 in dogs: histopathology and antigen identification in tissues. *Res. Vet. Sci.* 38, 141?150.

Carmichael, L.E., 2005. An annotated historical account of canine parvovirus. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 52, 303-311.

Chalmers, W.S., Truyen, U., Greenwood, N.M., Baxendale, W., 1999. Efficacy of feline panleucopenia vaccine to prevent infection with an isolate of CPV2b obtained from a cat. *Vet. Microbiol.* 69, 41-45.

Chinchkar, S.R., Mohana Subramanian, B., Hanumantha Rao, N., Rangarajan, P.N., Thiagarajan, D., Srinivasan, V.A., 2006. Analysis of VP2 gene sequences of canine parvovirus isolates in India. *Arch. Virol.* 151, 1881-1887.

Davis, C.A., Mcdonald, M., Decaro, N., Addie, D.D., in press. Evaluation of a rapid immunomigration test for parvoviruses of the dog and cat. *Vet. Rec.*

Dawson S, Willoughby K, Gaskell RM, Wood G, Chalmers WSK. A field trial to assess the effect of vaccination against feline herpesvirus, feline calicivirus and feline panleucopenia virus in 6-week-old kittens. *J Feline Med Surg* 2001; 3: 17?22.

Decaro, N., Campolo, M., Desario, C., Elia, G., Martella, V., Lorusso, E., Buonavoglia, C., 2005a. Maternally-derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection. *Biologicals* 33, 259-265.

Decaro, N., Desario, C., Campolo, M., Elia, G., Martella, V., Ricci, D., Lorusso, E., Buonavoglia, C., 2005b. Clinical and virological findings in pups naturally infected by canine parvovirus type 2 Glu-426 mutant. *J. Vet. Diagn. Invest.* 17, 133-138.

Decaro N, Elia G, Martella V, et al.: 2005c, A real-time PCR assay for rapid detection and quantitation of canine parvovirus type 2 DNA in the feces of dogs. *Vet Microbiol* 105:13?28.

Decaro, N., Elia, G., Desario, C., Roperto, S., Martella, V., Campolo, M., Lorusso, A., Cavalli, A., Buonavoglia, C., 2006a. A minor groove binder probe real-time PCR assay for discrimination between vaccine and field strains of canine parvovirus type 2. *J. Virol. Methods* 136, 65-70.

Decaro, N., Elia, G., Martella, V., Campolo, M., Desario, C., Camero, M., Cirone, F.,

Lorusso, E., Lucente, M.S., Narcisi, D., Scalia, P., Buonavoglia, C., 2006b. Characterisation of the canine parvovirus type 2 variants using minor groove binder probe technology. *J. Virol. Methods* 133, 92-99.

Decaro, N., Martella, V., Elia, G., Desario, C., Campolo, M., Buonavoglia, D., Bellacicco, A.L., Tempesta, M., Buonavoglia, C., 2006c. Diagnostic tools based on minor groove binder probe technology for rapid identification of vaccinal and field strains of canine parvovirus type 2b. *J. Virol. Methods* 138, 10-16.

Decaro, N., Martella, V., Desario, C., Bellacicco, A.L., Camero, M., Manna, L., D'aloja, D., Buonavoglia, C., 2006d. First detection of canine parvovirus type 2c in pups with haemorrhagic enteritis in Spain. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 53, 468-472.

Decaro, N., Martella, V., Elia, G., Desario, C., Campolo, M., Lorusso, E., Colaianni, M. L., Lorusso, A., Buonavoglia, C., 2007a. Tissue distribution of the antigenic variants of canine parvovirus type 2 in dogs. *Veterinary Microbiology* 121, 39-44.

Decaro, N., Desario, C., Elia, G., Campolo, M., Lorusso, A., Mari, V., Martella, V., Buonavoglia, C., 2007b. Occurrence of severe gastroenteritis in pups after canine parvovirus vaccine administration: A clinical and laboratory diagnostic dilemma. *Vaccine* 25, 1161-1166.

Decaro, N., Desario, C., Miccolupo, A., Campolo, M., Parisi, A., Martella, V., Amorisco, F., Lucente, M.S., Lavazza, A., Buonavoglia, C., 2008. Genetic analysis of feline panleukopenia viruses from cats with gastroenteritis. *Journal of General Virology* 89, 2280-2289.

Decaro, N., Buonavoglia, D., Desario, C., Amorisco, F., Colaianni, M., Parisi A., Terio V., Elia, G., Lucente, M., Cavalli, A., Martella V., Buonavoglia C., 2010a. Characterisation of canine parvovirus strains isolated from cats with feline panleukopenia. *Research in Veterinary Science*.

Decaro, N., Desario, C., Beall, M., Cavalli, A., Campolo, M., DiMarco, A., Amorisco,

F., Loredana Colaianni M., and Buonavoglia C., 2010b. Detection of canine parvovirus type 2c by a commercially available in-house rapid test. *Volume 184, Issue 3, Pages 373-375*.

Gamoh, K., Senda, M., Inoue, Y., Itoh, O., 2005. Efficacy of an inactivated feline panleukopenia virus vaccine against a canine parvovirus isolated from a domestic cat. *The Veterinary Record* 157, 285-287.

Gillespie JH, Scott FW (1973) Feline viral infections II. Feline panleukopenia (FPL) infection. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* 17, 164-176.

Greene CE (1998) Feline panleukopenia. In: Greene CE (ed), *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (2nd edn). Philadelphia: WB Saunders, pp. 291-299.

Greene CE, Addie DD. Feline panleukopenia. In: Greene CE, ed. *Infectious diseases of the dog and cat*, Philadelphia: WB Saunders Company, 2005: 78-88.

Greene CE, ed.: 2006, *Infectious diseases of the dog and cat*. Elsevier Saunders, Oxford, UK.

Hueffer, K., Parrish, C.R., 2003. Parvovirus host range, cell tropism and evolution. *Curr. Opin. Microbiol.* 6, 392-398.

Ikeda, Y., Mochizuki, M., Naito, R., Nakamura, K., Miyazawa, T., Mikami, T., Takahashi, E., 2000. Predominance of canine parvovirus (CPV) in unvaccinated cat populations and emergence of new antigenic types of CPVs in cats. *Virology* 278, 13-19.

Jezyk, P. F., M. E. Haskins, and C. L. Jones, 1979: Myocarditis of probable viral origin in pups of weaning age. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 174, 1204-1207.

Johnson RH, Spradbrow PB: 1979, Isolation from dogs with severe enteritis of a parvovirus related to feline panleukopenia virus. *Aust Vet J* 55:151.

Kelly WR: 1978, An enteric disease of dogs resembling feline panleukopenia. *Aust Vet J* 54:593.

Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvariionaviciute A, Ceron J, Yilmaz Z., 2010. Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis.

Kumar M, Nandi S, Pandey AB., 2010. Development of a SYBR Green based real-time PCR assay for detection and quantitation of canine parvovirus in faecal samples.

Levy JK, Patterson EV, Reese MJ, Tucker SJ. Impact of vaccination on parvovirus testing in kittens. *J Vet Intern Med* 2006a; 20: 711.

Levy JK, Fisher SM, Quest CM, Tucker SJ. Serological responses of feral cats to vaccination in trap-neuter-return programs. *J Vet Intern Med* 2006b; 20: 711.

Martella, V., Cavalli, A., Pratelli, A., Bozzo, G., Camero, M., Buonavoglia, D., Narcisi, D., Tempesta, M., Buonavoglia, C., 2004. A canine parvovirus mutant is spreading in Italy. *J. Clin. Microbiol.* 42, 1333-1336.

Martella, V., Decaro, N., Elia, G., Buonavoglia, C., 2005. Surveillance activity for canine parvovirus in Italy. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 52, 312-315.

Decaro, N., Buonavoglia, C., 2006. Genetic and antigenic variation of PVC-2 and impicance in antigenic/genetic characterization. *Virus Genes* 33, 11-13.

McKnight, C., Maes, R., Wise, A., and Kiupel, M., 2007. Evaluation of tongue as a complementary sample for the diagnosis of parvoviral infection in dogs and cats. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* Vol. 19 Issue 4, 409-413.

Mochizuki, M., Harasawa, R., Nakatani, H., 1993. Antigenic and genomic variabilities among recently prevalent parvoviruses of canine and feline origin in Japan. *Veterinary Microbiology* 38, 1-10.
Nakamura, M., Tohya, Y., Miyazawa, T., Mochizuki, M., Phung, H.T., Nguyen, N.H., Huynh, L.M., Nguyen, L.T., Nguyen, P.N., Nguyen, P.V., Nguyen, N.P., Akashi, H., 2004. A novel antigenic variant of canine parvovirus from a Vietnamese dog. *Arch. Virol.* 149, 2261-2269.

Parker, J.S., Murphy, W.J., Wang, D., O'Brien, S.J., Parrish, C.R., 2001. Canine and feline parvoviruses can use human or feline transferrin receptors to bind, enter, and infect cells. *J. Virol.* 75, 3896-3902.

Parrish, C.R., O'Connell, P.H., Evermann, J.F., Carmichael, L.E., 1985. Natural variation of

canine parvovirus. *Science* 230, 1046-1048.

Parrish, C.R., Aquadro, C.F., Strassheim, M.L., Evermann, J.F., Sgro, J.-Y., Mohammed, H.O., 1991. Rapid antigenic-type replacement and DNA sequence evolution of canine parvovirus. *J. Virol.* 65, 6544-6552.

Pedersen NC. Feline panleukopenia virus. In: Appel MJ, ed. *Virus infections of carnivores*. Amsterdam: Elsevier, 1987: 247-254.

Pollock, R.V., 1982. Experimental canine parvovirus infection in dogs. *Cornell Vet.* 72, 103-119.

Pollock RVH, Postorino NC. Feline panleukopenia and other enteric viral diseases. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management*. 2nd edn. New York: Churchill Livingstone, 1994: 479-487.

Ruiz, R., Candanosa, E., Sánchez, F., Ducoing, A., 2006. Diagnóstico del parvovirus canino-2 (PVC-2) por inmunohistoquímica en perros domésticos.

Schmitz, S., Coenen, C., König, M., Thiel, H.J., Neiger, R., 2009. Comparison of three rapid commercial Canine parvovirus antigen detection tests with electron microscopy and polymerase chain reaction.

Schultz, R., 2009a. A commentary on parvovirus vaccination. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 163-164.

Schultz, R., Thiel, B., Mukhtar, E., Sharp P., and Larson L., 2009b. Age and Long-term Protective Immunity in Dogs and Cats.

Scott FW, Geissinger CM. Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. *Am J Vet Res* 1999; **60**: 652-658.

Shackelton, L.A., Parrish, C.R., Truyen, U., Holmes, E.C., 2005. High rate of viral evolution associated with the emergence of carnivore parvovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 379-384.

Scott F, Csiza CK, Gillespie JH. Maternally derived immunity to feline panleukopenia. *J Am Vet Med Assoc* 1970; **156**: 439-453.

Spibey, N., Greenwood, N., Tarpey, I., Chalmers, S, Sutton, D., 2006. A canine parvovirus type 2 vaccine protects dogs following challenge with a recent type 2c strain. In: *Proceedings of the 2006 World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA*, Prague, October 11-14, 2006, pp. 885-886.

Spibey, N., Greenwood, N.M., Sutton D., Chalmers, W.S.K, Tarpey I., 2008. Canine parvovirus type 2 vaccine protects against virulent challenge with type 2c virus. *Veterinary Microbiology* 128, 48-55.

Truyen, U., Parrish, C.R., 1992. Canine and feline host ranges of canine parvovirus and feline panleukopenia virus: distinct host cell tropisms of each virus in vitro and in vivo. *J. Virol.* 66, 5399-5408.

Truyen, U., Gruenberg, A., Chang, S.F., Obermaier, B., Veijalainen, P., Parrish, C.R., 1995. Evolution of the feline-subgroup parvoviruses and the control of canine host range in vivo. *J. Virol.* 69, 4702-4710.

Truyen, U., Platzer, G., Parrish, C.R., 1996a. Antigenic type distribution among canine

parvoviruses in dogs and cats in Germany. *The Veterinary Record* 138, 365-366.

Truyen, U., Evermann, J.F., Vieler, E., Parrish, C.R., 1996b. Evolution of canine parvovirus involved loss and gain of feline host range. *Virology* 215, 186-189.

Truyen, U., 1999. Emergence and recent evolution of canine parvovirus. *Vet Microbiol.* 69, 47-50.

Truyen, U., Steinel, A., Bruckner, L., Lutz, H., Mostl, K., 2000a. Distribution of antigenic types of canine parvovirus in Switzerland, Austria and Germany. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 142, 115-119.

Truyen, U., 2000b. Parvovirus Canino. In: *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*, L. Carmichael (Ed.) Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.

Truyen, U., 2006. Evolution of canine parvovirus-A need for new vaccines- *Vet. Microbiol.* 117, 9-13.

Url, A., Schmidt, P., 2005. Do canine parvoviruses affect canine neurons- An immunohistochemical study. *Research in Veterinary Science* 79, 57-59.

Wang, H.C., Chen, W.D., Lin, S.L., Chan, J.P., Wong, M.L., 2005. Phylogenetic analysis of canine parvovirus VP2 gene in Taiwan. *Virus Genes* 31, 171-174.

Yule, T.D., Roth, M.B., Dreier, K., Johnson, A.F., Palmer-Densmore, M., Simmons, K., Fanton, R., 1997. Canine parvovirus vaccine elicits protection from the inflammatory and clinical consequences of the disease. *Vaccine* 15, 720-729.
