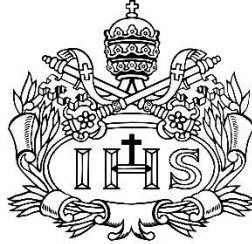


**COINFECCIÓN Y HALLAZGOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA FELINA (VIF) Y LEUCEMIA FELINA (ViLeF) EN GATOS
CLÍNICAMENTE ENFERMOS**



MAURICIO ANDRÉS COLLAZOS PAZ

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito para optar el título de:

MAGISTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Dirigido por:

MARÍA FERNANDA GUTIÉRREZ, M Sc Ph D

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

PROGRAMA DE POSGRADOS

FACULTAD DE CIENCIAS

BOGOTÁ – COLOMBIA

2016

NOTA DE ADVERTENCIA

"La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por qué las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia".

Artículo 23 de la Resolución No13 de julio de 1946.

**COINFECCIÓN Y HALLAZGOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA FELINA (VIF) LEUCEMIA FELINA (ViLeF) EN GATOS
CLÍNICAMENTE ENFERMOS**

MAURICIO ANDRÉS COLLAZOS PAZ

APROBADO

María Fernanda Gutiérrez Fernández PhD

Tutora

William León MSc

Jurado

Javiere Fernando Rivas G PhD

Jurado

Olga Raquel Villamizar PhD

Jurado

**COINFECCIÓN Y HALLAZGOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA FELINA (VIF) Y LEUCEMIA FELINA (ViLeF) EN GATOS
CLÍNICAMENTE ENFERMOS**

MAURICIO ANDRÉS COLLAZOS PAZ

Concepción Puerta PhD

Decana de la Facultad

Alba Alicia Trespalacios PhD

Directora de Posgrado

Dedicatoria

*Quiero dedicar mi trabajo a mi madre
Carmen Cecilia, a mi hermano, a mi padre
que en paz descansen, quienes han sido y fueron
ejemplos de vida fundamentales para tener
la fortaleza de afrontar cada paso que doy en este camino. A
la mujer que me acompaña día y a día en esta
travesía llena de aventuras, alegría, tristezas
y aprendizaje, Pammela.*

*Si quieres ser sabio, aprende a interrogar razonablemente,
a escuchar con atención, a responder serenamente
y a callar cuando no tengas nada que decir.*

Johan Kaspar Lavater (1741-1801)

Agradecimientos

Durante este tiempo de preparación y estudio, he conocido gente maravillosa, la cual ha hecho parte de este trabajo y a quien quiero expresar mi gratitud por el apoyo y la fuerza que me dieron para culminar tan ardua tarea.

Quizá la persona más importante en esta labor fue mi Directora de tesis, Dra. María Fernanda Gutiérrez, quien confió en mí y se expuso ante muchas dificultades con una grandiosa dedicación y energía. Me transmitió gran fortaleza para llegar a este punto; sin egoísmo alguno me dio gran parte de su tiempo y compartió todo su conocimiento sin límites para forjarme cada día como un ser humano digno de vivir con la paciencia y tolerancia que ella lo hace.

A Yvonne Anzola, quién hizo parte de este trabajo y confió en mí, proporcionándome las herramientas indispensables para culminar esta etapa de mi vida, dándome la oportunidad de hacer parte de su equipo de trabajo, la cual me ha servido para crecer como profesional.

A la Pontificia Universidad Javeriana por su acogida y el apoyo recibido durante los largos y fructíferos años en los que he desarrollado mi labor investigativa.

A Luis Carlos Veloza, compañero de lucha y aventuras.

Y finalmente a mis compañeras de laboratorio, Sandrita, Prunella, Nury y Jazmin, quienes desde un inicio dedicaron gran parte de su tiempo para enseñarme que el compañerismo es fundamental para mitigar los problemas que enfrentamos día a día. Ellas fueron un apoyo fundamental en este nuevo proceso en mi vida.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| RESUMEN..... | 1 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 5 |
| 2.1 INMUNODEFICIENCIA VIRAL FELINA (VIF) | 6 |
| 2.1.1 VÍAS DE TRANSMISIÓN Y MECANISMO DE INFECCIÓN..... | 7 |
| 2.1.2 DIAGNÓSTICO..... | 9 |
| 2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA | 10 |
| 2.2 VIRUS DE LA LEUCEMIA FELINA..... | 11 |
| 2.2.1 VÍAS DE INFECCIÓN | 13 |
| 2.2.2 DIAGNÓSTICO..... | 15 |
| 2.2.3 EPIDEMIOLOGÍA | 16 |
| 3. OBJETIVOS | 17 |
| 3.1 OBJETIVO GENERAL..... | 17 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 17 |
| 4. METODOLOGÍA..... | 18 |
| 4.1 TIPO DE ESTUDIO..... | 18 |
| 4.2 TAMAÑO Y TIEMPO DE RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS..... | 18 |
| 4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE ANIMALES..... | 19 |
| 4.4 DETECCIÓN DE ANTÍGENO DE ViLeF Y DE ANTICUERPOS CONTRA VIF..... | 19 |
| 4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 20 |
| 4.6 ANÁLISIS DE DATOS..... | 21 |
| 5. RESULTADOS | 22 |
| 5.1 PRESENCIA DE SEROPOSITIVIDAD PARA ViLeF Y VIF EN LAS MUESTRAS... 22 | |
| 6. DISCUSIÓN..... | 26 |
| 7. CONCLUSIONES | 31 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA..... | 32 |

RESUMEN

La leucemia viral felina y la inmunodeficiencia felina son enfermedades producidas por retrovirus que taxonómicamente se encuentran relacionados y que poseen la capacidad de producir enfermedades parcialmente diferentes: El virus de inmunodeficiencia felina (VIF), es un *Lentivirus* similar al virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV), por esta razón, a la enfermedad se le conoce como SIDA felino. Al igual que el HIV, el VIF cuentan con la capacidad de afectar el sistema inmune, llevando a la inmunosupresión completa del individuo y eventualmente a algunos procesos proliferativos de características neoplásicas asociados al desarrollo de sarcomas (Magden et al., 2011). Por su parte, el virus de la leucemia felina (ViLeF), es un *gamaretrovirus*, con capacidad de generar procesos proliferativos e inmunosupresores, ya que su órgano diana es la médula ósea en donde tiene la propiedad de invadir células de tipo mieloide (Suntz et al., 2010).

A pesar de que existen muchos estudios relacionados con la seroprevalencia de estos dos virus a nivel mundial, en Colombia, pocos reportes se tienen del impacto epidemiológico de estas dos enfermedades; por ese motivo, en este estudio se evaluó la presencia de anticuerpos en 403 gatos clínicamente enfermos, con signos clínicos compatibles a estas enfermedades, de la ciudad de Bogotá, encontrando 11,4% positivos para VIF, 13,1% positivos para ViLeF y 2,7% coinfectados con los dos virus. En el estudio se buscó además si dos características demográficas como son la raza y la edad, se relacionaban con la presencia de estos virus. Como resultado, se obtuvo una significancia estadística, demostrando un factor de riesgo para los gatos positivos a VIF y a ViLeF asociados a la raza y edad, mientras que para los gatos coinfectados, solo se presentó una significancia estadística relacionada a la raza.

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia viral felina y la inmunodeficiencia viral felina son infecciones virales que afectan gatos, causando procesos inmunosupresores y/o neoplásicos (Little, 2011). Su importancia en medicina veterinaria ha tomado un auge relevante ya que son capaces de afectar felinos domésticos y algunos felinos silvestres, reportando prevalencias de alrededor del 7% en virus de la leucemia felina y del 15% en la inmunodeficiencia felina (Little., 2011; Magden et al., 2011).

Las dos enfermedades son producidas por retrovirus que taxonómicamente se encuentran muy relacionados y con capacidad de producir enfermedades parcialmente diferentes (Hartmann, 2011). El virus de inmunodeficiencia felina (VIF), es un Lentivirus similar al Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV), por esta razón, a la enfermedad se le conoce como SIDA felino, al igual que sucede en los simios con el Virus de la Inmunodeficiencia de los Simios (VIS). En estos tres casos, los virus cuentan con la capacidad de producir una alteración del sistema inmune, llevando a la inmunosupresión completa del individuo, así como también se han descrito algunos procesos proliferativos de características neoplásicas asociados al desarrollo de sarcomas (Westman et al., 2015; Magden et al., 2011).

Por su parte, el Virus de la Leucemia Felina (ViLeF), se clasifica taxonómicamente como un *Gamaretrovirus*, capaz de desencadenar procesos proliferativos e inmunosupresores, puesto que su órgano diana es la médula ósea, donde infecta y se replica en células de tipo mieloide (Suntz et al., 2010).

En general, tanto el VIF como ViLeF son patógenos con capacidad de producir procesos inmunosupresores y proliferativos, tales como linfomas, leucemias y sarcomas entre otros (Hartmann., 2011; Magden et al., 2011). En cuanto a la sintomatología, en los dos casos se encuentran signos clínicos sistémicos asociados a discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades uveales, enfermedades inflamatorias de la cavidad oral e innumerables procesos patológicos secundarios asociados con patógenos

oportunistas, dentro de los que más frecuentemente se encuentran son las sobreinfecciones bacterianas y virales, siendo el *Mycoplasma ahemofelis* una de las bacterias más prevalentes (Walker et al., 2016).

En Colombia, pocos reportes se tienen del impacto epidemiológico de estas patologías en gatos, sin embargo, en la práctica clínica se evidencia un número de casos importante, con un gran impacto socio-afectivo de estas enfermedades en los dueños o cuidadores de estos animales. Por otro lado, llama la atención que para realizar el diagnóstico de estas enfermedades, la prueba de ELISA que se utiliza de rutina en Colombia, diagnostica de manera simultánea las dos patologías; detecta anticuerpos contra VIF y antígeno de ViLeF en la misma muestra de sangre del gato y con el mismo estuche cromatográfico; es por esto que con la misma prueba se puede encontrar la prevalencia de cada una de ellas y la coinfección por los dos virus de manera simultánea (Westman et al., 2015; Hartmann et al., 2010).

Con el objeto de avanzar en el conocimiento y hacer un aporte epidemiológico sobre la prevalencia de cada una de estas patologías, así como de coinfección entre ellas, se propuso este trabajo de investigación analizando muestras de gatos clínicamente enfermos, eso significa que al momento de la consulta presentaban síntomas y signos de enfermedad sugestiva de VIF y/o ViLeF.

2. MARCO TEÓRICO

La historia de los gatos, su domesticación y la convivencia con humanos data entre los años 7000 y 7500 a.c, desde cuando fueron venerados como ocurría en el Egipto antiguo, asociados a las artes satánicas en donde los quemaban en hogueras como ocurría en la Edad Media, hasta pasando por ser considerados un símbolo de paz, fortuna y serenidad, como sucedía en la China, donde también se les atribuyó el poder de atraer la buena suerte y alejar los demonios (Vigne et al., 2004). En India se asociaron a la fertilidad y en Japón se utilizaron como excelentes cazadores de ratones (Montague et al., 2014). Después de la edad media en donde se diezmaron los felinos domésticos, llegó la peste negra ayudando a rehabilitar la población de gatos, empezando a considerarse un animal familiar. A mediados del siglo XIX con el movimiento romántico de la época, los gatos hicieron parte del mundo artístico, el arte, la música y el cine, perdiendo así las creencias y supersticiones que giraban en torno a ellos (Stanton et al., 2015).

Hoy en día los gatos domésticos se han convertido en miembros importantes del núcleo familiar a nivel mundial, pues interactúan de forma directa con sus propietarios (Bradshaw., 2014). Con los descubrimientos científicos de mitad del siglo XIX en donde se logró demostrar la transmisión de las enfermedades por agentes microbianos, se generó la preocupación debido a las múltiples enfermedades que conllevan a una alta morbilidad y mortalidad en los felinos domésticos; por esta razón se interpuso una preocupación en dos de las muchas enfermedades virales que padecen, la leucemia viral felina y la inmunodeficiencia felina; ambas catalogadas como enfermedades mortales, con variada sintomatología clínica, capaces de desencadenar procesos proliferativos de tipo neoplásico, con comportamiento maligno y muchas otras características particulares que llevan a un final catastrófico tanto para el animal, como para su núcleo familiar (Hartman., 2011).

El virus de la leucemia felina (ViLeF) y el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF), son importantes agentes que causan enfermedades infecciosas de los gatos en

Colombia y el mundo (Restrepo et al., 2013). Los datos de prevalencia son necesarios para definir medidas profilácticas y terapéuticas. Recientemente se han publicado algunos datos sobre la seroprevalencia de infecciones por retrovirus de gatos en Canadá y Estados Unidos (Little, 2011; Hartmann, 2011); sin embargo, en Bogotá, se desconoce el comportamiento, la seroprevalencia y los posibles factores de riesgo involucrados en la infección y el desarrollo de ambas enfermedades de forma simultánea.

2.1 INMUNODEFICIENCIA VIRAL FELINA (VIF)

El VIF fue aislado por primera vez en 1986 por el Dr. Niels Pedersen, en un criadero de gatos en California (Pedersen, 2001), donde se observó que la enfermedad era de tipo inmunosupresora, similar al SIDA, donde los gatos afectados quedan predispuestos a presentar infecciones secundarias de cualquier índole, llevándolos a una muerte rápida después de esa manifestación clínica (Hartmann, 2011).

El agente etiológico es un Retrovirus de la familia Retroviridae, subfamilia Orthoretrovirinae, género Lentivirus, cuyas características incluyen el tener un ARN de doble cadena, ser un virus envuelto, tener un tropismo por el sistema inmune y hematopoyético y tener allí la capacidad de producir neoplasias (Hartmann, 2012).

Al igual que los otros retrovirus, el VIF cuenta con una cápside codificada por el gen *gag*; donde está la proteína p24, proteína con buena capacidad inmunogénica. Además del cápside, el virus está envuelto por una doble membrana lipídica derivada de la membrana celular del hospedero, donde se encuentran las glicoproteínas gp120 y p40, codificadas por el gen *env*, que actúan como proteínas de adherencia y penetración viral; estas dos proteínas cuentan con alto poder inmunogénico y son los blancos de las pruebas diagnósticas como la inmunocromatografía y ELISA (Hartmann et al., 2010).

Al contacto con la célula hospedera, el virus utiliza la proteína gp120 como epítipo de adherencia viral que se une al receptor CD134 del linfocito, especialmente los linfocitos CD4 (Hartmann. 2011), con la consecuente penetración con la ayuda de

la proteína de p40 y luego la decapsidación dentro del citoplasma celular, donde el virión activa la transcriptasa reversa e inicia el proceso de producir el DNA a partir del RNA viral, el cual migra al núcleo de la célula donde pasa por un proceso de integración con el DNA celular quedando como provirus, estado en el cual puede quedar durante toda la vida del gato o hasta cuando decida multiplicarse nuevamente (Luttge et al., 2008).

2.1.1 VÍAS DE TRANSMISIÓN Y MECANISMO DE INFECCIÓN

El VIF se transmite por contacto directo con secreciones salivales o sanguíneas de gatos infectados, en la fase aguda de la infección, el virus presenta un tropismo por las células epiteliales de las glándulas salivales y por los linfocitos T CD4 (Sellon, 2000; Hartmann, 2011) ocasionando lisis de las células infectadas gracias al efecto citopático del virus, procesos apoptóticos y destrucción de las células infectadas por el sistema inmune (Mizuno et al., 1997). La transmisión entre gatos machos se ve atribuida a la mordedura entre congéneres, asociado a comportamientos de territorialidad y apareamiento, entre otros (Hartmann, 2011). La infección vertical es rara pero la infección perinatal es frecuente a través del proceso de amamantamiento de los gatitos, en donde la ingesta de la leche infectada se ha reportado como un foco de infección, al igual que los procesos de acicalamiento rutinarios que realiza la madre a los hijos (Yang et al., 1996; Levy., 2000).

Después del contacto con la secreción contaminada, el periodo de incubación es de 8 a 10 días, siguiendo una infección primaria con una replicación viral sobre los linfocitos T CD4+ específicamente, CD24+ y CD8+ y en menor proporción sobre los linfocitos B (Yang et al, 1996; Sellon, 2000; Mexas et al., 2008; Hartmann, 2011). Una vez establecida la infección, el virus amplía su tropismo a células mononucleares de tejidos no linfoides tales como el pulmón, intestino y riñones (Sellon, 2000). Como toda infección lenta, cuenta con una fase asintomática en un 50% de los gatos infectados, donde los linfocitos CD8+ pueden llegar a niveles normales, mientras que los linfocitos CD4+ continúan lentamente disminuyendo al igual que los linfocitos T CD25 (Mexas et al., 2008). Durante la fase crónica de la infección, se produce una disminución de la relación CD4, CD25/ CD8, debido a la

gran pérdida de los primeros por la infección de la médula ósea y el timo (Hartman, 2011, Yang et al., 1996), llevando a una alteración del sistema regulador por parte de la línea linfocítica, asociado además a procesos apoptóticos de dichas células (Mexas et al., 2008; Hoover y Obert, 2000).

El gen *env* es capaz de codificar proteínas que inducen apoptosis en células mononucleares por un mecanismo que requiere la unión a un co-receptor CXCR4, el cual se ha identificado como un mediador para la entrada y fusión del virus con la membrana celular linfocítica, con la consecuente inmunosupresión (Garg et al., 2004; Tompkins et al., 2001).

La función de los linfocitos en presencia de este patógeno se encuentra alterada debido a la alteración en la expresión de moléculas en la superficie celular, tales como CD4, complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y receptores de citoquinas (Nishimura et al., 2004; Mizuno et al., 2003; Choi et al., 2000). También se observan cambios en los patrones de citoquinas, incluyendo incremento en la producción de interferón (IFN) γ , factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-4, IL-10 e IL-12 (Liang et al., 2000; Lerner et al., 1998).

Además de la disminución de células T, otra manifestación de la alteración inmunológica en gatos infectados con el VIF es la hipergammaglobulinemia, la que se produce por un aumento de la estimulación clonal de las células B, incrementando la cantidad de inmunoglobulinas y la formación de complejos inmunes, llevando a trastornos producidos por el depósito de dichos complejos en riñón y globo ocular, entre otros, lo cual se asocia con los procesos de glomerulonefritis y uveítis (Hartman, 2011; Joshi et al., 2005; Mizuno et al., 2003; Sellon, 2000).

El VIF causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en gatos, comparable con el Síndrome de Inmunodeficiencia Humano (SIDA), incrementando el riesgo de infecciones oportunistas, infecciones neurológicas y procesos neoplásicos (MagGabor et al., 2006; Barr et al., 2000). En un estudio con gatos infectados de forma natural por VIF se hizo su seguimiento observando una mortalidad en gatos infectados de un 18% dentro de los primeros dos años de observación; otro 18% de

gatos infectados desarrolló enfermedad cada vez más grave, pero más del 50% se mantuvo clínicamente asintomático durante los dos años de estudio (Hartman, 2011; Mexas et al., 2008; Mizuno et al., 2003).

El signo clínico más común asociado a la infección es la estomatitis ulceroproliferativa crónica (Hoover y Obert, 2000). Este proceso se origina en la faringe y se propaga rostralmente a lo largo de los dientes superiores, las lesiones suelen ser dolorosas y la pérdida de piezas dentarias es común. Esta estomatitis severa puede conllevar a la anorexia y a la consecuente emaciación (Hartman, 2011). Histológicamente la mucosa oral es invadida por células plasmáticas y por linfocitos, acompañados por grados variables de inflamación con neutrofilia y eosinofilia. Los signos neurológicos se han descrito tanto en la infección aguda y crónica, tanto natural como experimental. Cerca de un 5% de gatos clínicamente afectados, presentan enfermedad neurológica central y periférica (Hartmann, 2011; Barr, 2000).

2.1.2 DIAGNÓSTICO

Debido a la dificultad de diferenciar la sintomatología clínica de VIF y ViLeF, se han desarrollado múltiples pruebas serológicas para identificar el antígeno viral en el caso del ViLeF o los correspondientes anticuerpos en el caso del VIF. Pruebas como Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) para la detección de anticuerpos y prueba de Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR), para la detección de segmentos génicos, catalogada esta última como la prueba de oro en el diagnóstico viral, son usadas por algunos laboratorios especializados, sin embargo, estas pruebas no son asequibles como pruebas clínicas de rutina por sus elevados costos y por la disponibilidad en los laboratorios clínicos (Westman et al., 2015; Hartmann et al., 2010; Mizuno et al., 2003; Hoover y Obert, 2000).

Buscando mejorar la oferta en el mercado para el diagnóstico rápido confiable de estas dos patologías, casas comerciales como IDEXX y BIONOTE han diseñado Kits inmonocromatográficos capaces de detectar el antígeno viral p27 para el caso de ViLeF y anticuerpos dirigidos hacia las proteínas virales p24, gp40 y p15 en el

caso de VIF, diseñando en un solo estuche y de manera simultánea, la detección de estos dos patógenos, utilizando una sola muestra de suero del gato sospechoso (Westman et al., 2015).

La ELISA es una de las técnicas de diagnóstico más modernas que se consiguen en el mercado, cuenta con grandes ventajas como la rapidez y la simplicidad, en donde no se necesitan reactivos ni instrumental especializado para su realización (Westman et al., 2015).

Para su montaje, el suero del animal corre por capilaridad sobre una tira a lo largo de un soporte. El principio es el desplazamiento o migración de la muestra a través de una membrana de nitrocelulosa donde se encuentra fijado en la fase sólida en una de las mitades de la placa, anticuerpos anti-ViLeF y en la otra mitad antígeno de VIF. Adicionalmente el kit trae un conjugado el cual cuenta con anticuerpos marcados con oro coloidal Anti-ViLeF y anticuerpos Anti-Ig G de gato fabricado en ratón, el cual se mezcla con el suero del paciente para generar una primera reacción en donde los anticuerpos anti-ViLeF se unirán a la proteína antigénica p27 y los anticuerpos Anti-ig G de ratón se unirán a los anticuerpos del gato anti-VIF (Hartmann et al., 2010).

2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA

El VIF fue reportado en la población felina desde 1986 y desde ese entonces se considera endémico a nivel mundial (Little, 2011). La presentación de la infección está relacionada con la población de gatos con acceso al medio externo o áreas libres para el contacto con otros gatos (Pedersen, 2001; Sellon, 2000). Reportes a nivel mundial han mostrado seroprevalencia entre el 25 y 30% en países con grandes poblaciones de gatos callejeros, como Italia y Japón (Little, 2011; Couto y Nelson, 2010; Sellon, 2000); en Canadá se reportó una seroprevalencia entre 1,2% en gatos de bajo riesgo a 23% en gatos de alto riesgo que corresponden a callejeros urbanos (Little, 2005; Little et al, 2011) y el 13,8% en gatos ferales machos (Little, 2011).

Algunos estudios en Estados Unidos, Reino Unido, Japón, Francia, Australia, Nueva Zelanda y Taiwán han detectado anticuerpos contra VIF, reportando seroprevalencias del 5,5% (Barr et al., 1997; Little, 2011). En Chile, se realizó un estudio de detección de anticuerpos contra VIF en la ciudad de Valdivia, en donde se reportó un 16,1% de gatos positivos para anticuerpos contra este virus (Little, 2011). La prevalencia en Estados Unidos, varía según algunos autores teniendo un rango entre 1,2 a 4% en gatos clínicamente normales (Little, 2011; Hartmann, 2011).

Como características demográficas de la infección, se ha visto que la seroprevalencia es de 2 a 3 veces más alta en gatos machos que en hembras (Hartmann et al, 2011), hay una mayor infección en gatos adultos (mayores de 12 meses de edad) que adolescentes (entre 5 y 7 meses de edad) y que en gatitos (menores de 4 meses) (Sellon, 2000). La prevalencia de la infección reporta un aumento con la edad, con un promedio de 5 años al momento del diagnóstico (Hartmann, 2011; Barr et al., 1997).

En Colombia, se realizó un estudio de seroprevalencia en el departamento de Córdoba en el año 2009, mostrando seroprevalencia en el 1,6% de la población felina. Los gatos ferales son más susceptibles que los que viven dentro de casa y no tienen contacto con más gatos de forma rutinaria o diaria (Tique et al, 2009).

2.2 VIRUS DE LA LEUCEMIA FELINA

El virus de la leucemia felina (ViLeF) fue descrito por primera vez por el reconocido patólogo veterinario Dr. William Jarret en 1964, quien observó por medio de microscopía electrónica, unas partículas virales sobre la membrana de células tumorales de un gato con linfoma (Jarret et al., 1964). Más adelante, otros autores confirmaron que la presencia viral es el factor necesario para el desarrollo de neoplasias linfocíticas en felinos (Willet y Hosie, 2013).

Este virus afecta gatos domésticos a nivel mundial y de manera esporádica a felinos silvestres, ocasionando gran variedad de síndromes, no todos neoplásicos, como el caso de las anemias no regenerativas y la inmunosupresión, entre otros; al igual

que otros procesos netamente neoplásicos dentro de los más comunes están los linfomas, fibrosarcomas y desórdenes mieloproliferativos (Hosie, 2013), es considerado más patogénico que el VIF, históricamente, representa la enfermedad con mayor causa de muerte y es responsable de muchos síndromes clínicos en gatos; se ha propuesto que aproximadamente un tercio de muerte asociada a neoplasias en gatos están relacionadas a ViLeF (Hartmann, 2011; Addie et al., 2000).

Otras enfermedades menos frecuentes asociadas a la presencia de ViLeF son algunas enfermedades mediadas por procesos inmunológicos tal como la anemia hemolítica, la glomerulonefritis y poliartritis, enteritis crónica y los trastornos reproductivos como reabsorción fetal, abortos o muerte neonatal (McLachlan y Dubovi, 2011). Los datos actuales de prevalencia del virus han demostrado unos valores promedio del 7% a nivel mundial y una disminución en la tasa de infección debido principalmente a las medidas o programas de erradicación con el uso de vacunas y el mejoramiento de las pruebas diagnósticas (McLachlan y Dubovi, 2011). Sin embargo, el ViLeF sigue siendo uno de los virus con mayor prevalencia en Colombia con un 23,3% reportado por Tique y colaboradores en Montería (Tique et al., 2009).

El ViLeF es un virus que pertenece a la familia Retroviridae, Subfamilia Orthoretrovirinae y al género Gammaretrovirus; está compuesto por un RNA de doble cadena, posee una envoltura lipoproteica, con la cual se ha clasificado el virus en tres grandes subgrupos: A, B y C, siendo el subgrupo A (ViLeF-A) altamente patógeno y capaz de producir enfermedad clínica (Hosie, 2015). El ViLeF-B se produce a partir de la recombinación entre virus subgrupo A y está asociado a procesos linfomatosos en gatos (Sheets et al., 1992; Stewart et al., 2012). El ViLeF-C es muy poco frecuente, considerándose una mutación en el gen que codifica para la glicoproteína de envoltura de virus del subgrupo A (Stewart et al., 2012).

Al igual que todos los miembros de la familia Retroviridae, el ViLeF, contiene los genes *gag*, *pol* y *env*. La proteína codificada por el gen *gag* se conoce como el antígeno asociado al grupo y es importante para las pruebas de IFI y ELISA. Este

gen codifica las proteínas estructurales internas P15c (proteína de matriz), P12 (función desconocida), P27 (proteína de cápside), P10 (proteína de nucleocápside). La proteína P27 es una proteína que se produce en células infectadas en cantidades mayores a la producción viral, por lo tanto, es abundante en el citoplasma de dichas células y así mismo, en el plasma de gatos infectados (MacLachlan y Dubovi, 2011).

El gen *pol* codifica para la polimerasa viral o retrotranscriptasa. Esta es la proteína responsable de polimerización de nucleótidos de DNA a partir de una copia de RNA viral. Este DNA integrado posteriormente al genoma celular hospedero queda como provirus (Castro et al., 2014).

El gen *env*, se encarga de codificar proteínas de la envoltura gp70 y p15e. La glicoproteína gp70 define el subgrupo viral y está fuertemente relacionada con la inducción de inmunidad específica; los anticuerpos anti-gp70 son específicos de subgrupo y dan como resultado la neutralización viral e inmunidad a la reinfección. Esta proteína es también importante en la resistencia natural y como blanco para la producción de vacunas (Willett et al., 2013).

2.2.1 VÍAS DE INFECCIÓN

El ViLeF está catalogado como más virulento que el VIF (Hartmann., 2011), puesto que se asocia con una mayor mortalidad en gatos, siendo el responsable del mayor número de síndromes clínicos, asociándose aproximadamente con un tercio de todos los tumores relacionados con la muerte de gatos (Hartmann., 2011). Por otra parte, un número mayor de gatos muere por anemia relacionada con el virus y por las enfermedades infecciosas secundarias causadas por el efecto supresor del virus sobre la médula ósea y sobre el sistema inmune. (Little, 2011; Addie et al., 2009).

La tasa de mortalidad en gatos infectados en hogares con varios gatos es de aproximadamente el 50% en dos años y el 80% en tres años (Cotter, 1992; Levy, 2000). En un estudio a gran escala en los Estados Unidos se comparó la supervivencia de más de 1000 gatos con la misma raza y género infectados por ViLeF con 8000 gatos control no infectados, encontrando que los gatos infectados tenían una sobrevivencia media de 2,4 años, comparado con 6 años en los gatos control

(Levy et al., 2006). La expectativa de vida de un gato infectado sigue siendo 2,5 veces menor de la de un gato sin infección (Levy et al., 2006).

La infección por ViLeF difiere en cada gato. A pesar que depende principalmente del estado inmunológico y la edad del gato, el desenlace se ve afectado por la patogenicidad de la cepa, subtipo de virus y la cantidad del virus a la cual el animal es sometido (Hartmann, 2011). Es probable que los factores más importantes del hospedero que determinan el resultado clínico de los gatos infectados con ViLeF sea la edad en el momento de la infección (Hoover et al., 1976).

Los signos clínicos asociados a la infección con ViLeF pueden clasificarse como tumoral, inmunosupresor, desórdenes hematológicos, enfermedades inmunomediadas y otros síndromes dentro de los cuales se incluyen neuropatías y desórdenes reproductivos (Hartmann, 2011).

Los gatos infectados pueden desarrollar atrofia tímica y depleción de los nódulos linfoides en regiones paracorticales, la neutropenia y linfopenia es común, en gatos con infección crónica, los neutrófilos presentan una disminución en su función quimiotáctica y fagocítica (Hartmann, 2011). La linfopenia se caracteriza por la pérdida de linfocitos T CD4+ con pérdida de la relación CD4/CD8 similar a lo visto en la infección por VIF (Quackenbush et al., 1990; Hoffmann-Fezer et al., 1996); sin embargo, en la mayoría de los gatos se observa supresión tanto de CD4 y CD8 (Hoffmann-Fezer et al., 1996).

La infección por ViLeF se ha asociado a enfermedades inmunomediadas tales como glomerulonefritis (Glick et al., 1998), uveítis por el depósito de inmunocomplejos en el iris, los cuerpos ciliares y poliartritis (Cotter et al., 1975), sin hipergamaglobulinemia asociada (Miró et al., 2007).

Los desórdenes hematopoyéticos asociados a citopenias causador por la supresión de la médula ósea, son un hallazgo común en los gatos infectados por ViLeF (Hartmann, 2011). Dentro de los desórdenes hematológicos mayormente descritos se incluyen anemia no regenerativa, persistente, neutropenia, anormalidades plaquetarias (trombocitopenia), anemia aplásica y panleucopenia (Hartmann,).

2011). La anemia es la mayor complicación no neoplásica que ocurre en la mayoría de gatos sintomáticos infectados con ViLeF (Gleich y Hartmann, 2009).

El ViLeF puede causar diferente tipo de neoplasias en gatos, más comúnmente linfoma y leucemia (Hartmann, 2011). El mecanismo mas importante por el cual el ViLeF causa malignidad es por inserción del genoma viral dentro del genoma celular cerca a oncogenes celulares (mas comúnmente el gen *myc*), resultando en la activación de la sobreexpresión de este gen (Willet y Hosie, 2013; Hartmann, 2011; Little, 2011). La infección presenta cuatro fases cuya relevancia clínica y papel epidemiológico aún están por esclarecerse. La actual clasificación de los estadios de infección incluyen la infección abortiva (conocida anteriormente como gatos regresores), infección regresiva (conocida anteriormente como viremia transitoria, seguida de infección latente), infección progresiva (conocida anteriormente como viremia persistente) y focal o la infección atípica (Hartmann, 2012).

2.2.2 DIAGNÓSTICO

Muchas pruebas diagnósticas para la identificación del ViLeF tienen licencia para su uso en la práctica clínica diaria (Hartmann et al., 2009); los estuches de ELISA que se han desarrollado recientemente en el mercado proporcionan un medio rápido, eficaz y fácil para el diagnóstico de dicha enfermedad (Sand et al., 2010). Algunos estudios han demostrado que con el kit de ELISA se alcanza una sensibilidad del 99,8% y una especificidad de 99,6%, (Sand et al., 2010; Hartmann et al., 2009).

Como dentro de las proteínas de la cápside se encuentra la pP27, que se produce en células infectadas por el virus en cantidades mayores que el virus mismo, siendo abundante en el citoplasma de dichas células infectadas y, así mismo, en el plasma de gatos infectados; la mayoría de las pruebas inmunocromatográficas disponibles, están diseñadas para detectar esta proteína, que no solo circula en plasma sino también en saliva y lágrimas (MacLachlan y Dubovi, 2011).

2.2.3 EPIDEMIOLOGÍA

En general, la prevalencia por ViLeF está entre el 3% en gatos callejeros y un 30% en casas donde conviven varios gatos y gateras (Wolf, 2000). En Canadá se ha registrado una prevalencia entre el 3,4% (Little et al, 2009) y el 6,7% en gatos callejeros urbanos; en Santiago de Chile se han realizado diferentes estudios para la detección de la infección por ViLeF, encontrando un 28,2% de gatos infectados (Filoni et al., 2012), mientras que en Valdivia y Chillán la seroprevalencia fue de 32,9% y 39% respectivamente (Little, 2011; Montero, 2002). En Madrid, la prevalencia fue del 15,6% (Arjona et al., 2000), mientras que en Estados Unidos la seroprevalencia de la infección en gatos clínicamente sanos y enfermos fue del 6,8 y 21,1%, respectivamente (Couto y Nelson, 2010).

Algunas poblaciones de alto riesgo asociadas a aquellos gatos con exposición conocida, enfermos, callejeros o que permanecen en contacto con otros gatos, quienes alcanzan una seroprevalencia del 13%. En general, los gatos sintomáticos tienen 3 veces más predisposición que los asintomáticos (gatos infectados que no manifiestan sintomatología clínica) a ser ViLeF-positivos, con una proporción de machos y hembras que va de 1,7:1. Los gatos de 1 a 6 años, con edad media de 3 años, presentan una mayor prevalencia de infección (Hartmann, 2011; Barret et al., 1997).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la coinfección y hallazgos epidemiológicos de los virus de la inmunodeficiencia felina y virus de leucemia felina en gatos clínicamente enfermos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia de VIF y ViLeF. en gatos con signos clínicos asociados a ambas enfermedades.
2. Describir los hallazgos epidemiológicos asociados a VIF, ViLeF y a la coinfección por VIF y por ViLeF en gatos clínicamente enfermos.
3. Detectar la posible coinfección de VIF y ViLeF en gatos clínicamente enfermos.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO.

Estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo

4.2 TAMAÑO Y TIEMPO DE RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS.

Las muestras recolectadas fueron de animales que consultaron por presentar signos clínicos compatibles con un proceso viral ocasionado por VIF o ViLeF durante el primero de enero de 2014 hasta octubre de 2015 en la ciudad de Bogotá. La toma de las muestras se llevó a cabo a partir de sangre de la vena cefálica, la sangre se depositó en un tubo sin anticoagulante para obtener el suero por centrifugación. Los sueros fueron almacenados en congeladores de -4°C hasta el momento de su procesamiento el cual no superó las 2 horas después de la toma de la muestra.

El número de muestras con las que se realizó el estudio fue de 403. Este número se obtuvo utilizando la fórmula de "Tamaño de muestras" referenciada por Vallejo y colaboradores en el 2013, $n = Z^2 \cdot p \cdot (1-p) / e^2$, en donde n indica el tamaño de la muestra que se quiere calcular, Z corresponde a la desviación del valor medio que se acepta para lograr el nivel de confianza buscado, utilizando un valor determinado que viene dado por la forma que tiene la distribución de Gauss, trabajando en este caso con un nivel de confianza de 95% ($Z=1,96$). e es el margen de error máximo admitido, en este caso es del 5% y p es la proporción que se espera encontrar (Vallejo et al., 2013).

Para aplicar la fórmula se trabajó con un error del 5% ($p < 0,05$), un índice de confianza del 95% y una seroprevalencia reportada de 5,5% para el VIF y 3,5 para el ViLeF en el 2010 (Little, 2011). Una vez aplicada la fórmula, se obtuvo como $n=394$, sin embargo, con el objeto de tener muestras para poder evaluar por un año y diez meses, con la finalidad recolectar las muestras y observar parte de la

evolución clínica de los gatos positivos, a partir del primero de Enero de 2014 hasta el 31 de Octubre de 2015 de estudio, se aumentó el n a 403 gatos.

Con el fin de realizar un seguimiento a los animales por un año y diez meses y poder registrar los datos demográficos de cada animal, se llenaron fichas registrando la raza, género y edad, a los gatos positivos a VIF, ViLeF y coinfectados.

En cuanto a la edad, se separaron dos grupos de gatos; el primer grupo estaba constituido por gatos que van hasta los dos años de vida el segundo grupo contaba con gatos de 2 años en adelante, esto con la finalidad de detectar los gatos infectados por madres seropositivas o por infección en el momento del nacimiento o la lactancia hasta el momento de manifestar sintomatología.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE ANIMALES.

Criterios de inclusión: se seleccionaron gatos clínicamente enfermos, los cuales presentaron signos clínicos compatibles con VIF y ViLeF: gingivostomatitis, úlceras indolentes, uveítis, anemia no regenerativa, asociado a pérdida progresiva de peso, diagnosticados con sarcoma o carcinoma sin causa aparente, con historia de haber sido adoptados en hogares de paso, en el centro de zoonosis, hogares de adopción, de la calle, comprados en criaderos o que frecuentaran contacto con otros gatos del medio externo con los cuales podrían tener contacto directo, lesiones por mordeduras o riñas por competencia de territorio o hembras en celo.

Criterios de exclusión: gatos sanos o con patologías diagnosticadas no relacionadas con VIF o ViLeF.

4.4 DETECCIÓN DE ANTÍGENO DE VILEF Y DE ANTICUERPOS CONTRA VIF.

Para realizar el diagnóstico de la leucemia y de la inmunodeficiencia felina se utilizó un kit de ELISA de la casa comercial IDEXX que se caracteriza por tener, en un mismo estuche las dos determinaciones, con sensibilidad del 99,8% para el ViLeF, especificidad del 99,6% y sensibilidad del 99,3% para el VIF, con especificidad del 99,8% respectivamente (O'connor,. 2015).

El montaje de la prueba se realizó de acuerdo a las indicaciones del estuche así: A un tubo desechable eppendorf se le agregan 3 gotas del suero a valorar, después de dos minutos de reposo se agregaron 4 gotas del conjugado Ac anti-ViLeF/ Ac anti-gato presente en el kit, el cual viene de presentación líquida en un frasco gotero; ambos productos se mezclaron permitiendo que la proteína antigénica p27 del ViLeF quede fijada cuando el anticuerpo conjugado ligado a la enzima y los anticuerpos anti-gato marcados con oro coloidal se unan a los anticuerpos de VIF presentes en el suero. Este producto fue depositado completamente sobre el pocillo del soporte cromatográfico marca SNAP Combo Plus de Laboratorios IDEXX, en donde la matriz del dispositivo fue previamente tapizada con anticuerpos específicos anti-gato y proteína antigénica gp40 de VIF; en este momento el conjugado y el antígeno se unen al anticuerpo ligado a la matriz formando un “sándwich” para el ViLeF y el anti-gato marcado con oro coloidal unido a los Ac de VIF se unen a la proteína antigénica gp40, la cual se encuentra en la fase sólida del kit. Una vez sucedida la reacción, se activa el dispositivo en el momento en que un indicador circular toma un color, señalando que se debe presionar el activador con firmeza, hasta quedar a ras con el cuerpo del dispositivo, esto activa la etapa de lavado, para eliminar de la matriz especificidades, el conjugado y los componentes de la muestra de sangre no ligados, dejando así vía libre para el último paso, en donde el sustrato fluye por la matriz limpia. El sustrato reacciona con el conjugado para dejar en evidencia la presencia del antígeno de ViLeF y/o los anticuerpos del VIF con una reacción colorimétrica, proporcionando un resultado cualitativo.

Los resultados tanto positivos como negativos fueron incluidos en una tabla de Excel en donde también se incluyeron los datos demográficos registrados en las fichas.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se aplicó el estadístico Ji cuadrado (X^2), teniendo en cuenta tres variables dependientes correspondientes a $Y_1 = \text{presencia de VIF}$, $Y_2 = \text{presencia de ViLeF}$ y $Y_3 = \text{coinfección}$, en función a tres variables independientes ($X_1 = \text{raza}$, $X_2 = \text{género}$ y $X_3 = \text{edad}$), con la finalidad de poder relacionar estadísticamente cada variable

categoría (raza, género, edad), asociada a cada una de las enfermedades (VIF, ViLeF y coinfección).

4.6 ANÁLISIS DE DATOS.

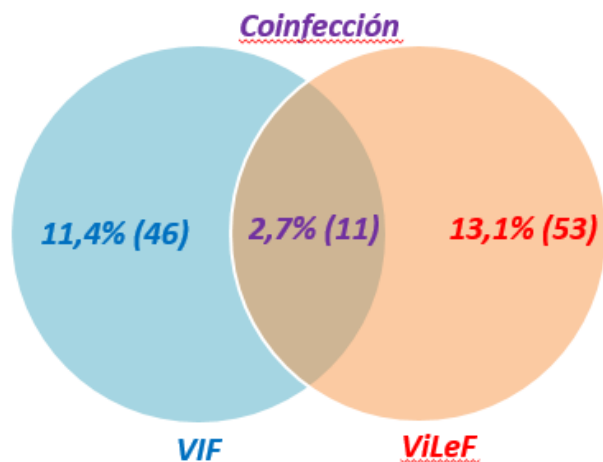
Los datos registrados en la base de datos fueron utilizados para determinar la prevalencia de VIF, ViLeF y prevalencia de la coinfección entre ambas enfermedades en los individuos muestreados. Los datos demográficos fueron organizados en tablas de 2X2 para determinar factores de riesgo de cada una de estas patologías y la coinfección. Todos los datos se analizaron en el software estadístico SPSS®.

5. RESULTADOS

5.1 PRESENCIA DE SEROPOSITIVIDAD PARA VILEF Y VIF EN LAS MUESTRAS.

Para determinar la presencia viral, que para este caso es lo mismo que hablar de seropositividad, se sangraron los 403 gatos que cumplieron con los requisitos de inclusión al estudio. Con el suero se montó la prueba de ELISA previamente descrita encontrando que 99 muestras resultaron positivas a alguno de los dos virus o a ambos, como se muestra en el gráfico 1. 67 correspondieron a gatos machos y 32 a gatos hembras, su edad promedio era de 9,2 años y 94 gatos pertenecían al grupo de mestizos mientras que 5 a gatos de raza. Se consideraron gatos de raza a aquellos animales que cumplieron con las características fenotípicas y genotípicas típicas de cada raza felina registrada.

Por patologías, los resultados mostraron que 53 gatos, correspondiente al 13,1%, fueron positivos a ViLeF y 46 gatos, que corresponden con el 11,4% fueron positivos al VIF, mientras que 11 gatos, 2,7%, estaban coinfectados con ambas enfermedades., (Gráfica 1).



Grafica 1. Gráfica de conjuntos para mostrar la prevalencia de VIF, ViLeF y la coinfección. El círculo azul muestra a VIF, el café claro a ViLeF y la intersección es el lugar donde está la coinfección

Una vez definidas las prevalencias se procedió a realizar el análisis estadístico con la prueba de X^2 para determinar si la raza (mestizo o gato de raza), el género (macho o hembra) y la edad (mayor o menor de 2 años) podrían estar relacionados con la presencia viral, así como con la presencia de la coinfección entre los dos tipos de virus. Con los resultados de este análisis se elaboró una tabla de datos demográficos relacionados con la presencia de VIF, ViLeF y coinfección, en la que se resaltaron los valores que les dieron significancia estadística a los resultados. (Tabla 1).

| | RAZA | | GÉNERO | | EDAD | |
|--------------------|-----------------|------|------------------|--------|------------------|-----------------|
| | Mestizo | Raza | Macho | Hembra | Hasta 2 años | Mayor de 2 años |
| VIF | p = 0,02 | | p = 0,00 | | p = 0,07 | |
| | 94,2% | 5,7% | 74,3% | 25,7% | 22,8% | 77,1% |
| ViLeF | p = 0,02 | | p = 0,317 | | p = 0,002 | |
| | 92,8% | 7,1% | 73,8% | 26,2% | 57,1% | 42,8% |
| Coinfección | p = 0,04 | | p = 0,344 | | p = 0,34 | |
| | 100% | 0 | 81,8% | 18,2% | 45,4% | 54,5% |

Tabla 1. Prevalencias y significancia estadística de los resultados de la presencia de VIF, ViLeF y la coinfección relacionada con la raza, el género y la edad de los gatos. Nótese datos de p resaltados en negrita, estos corresponden a valores estadísticamente significativos.

Para VIF la raza mostró una significancia estadística con un mayor porcentaje (94,2%) para gatos mestizos que gatos de raza, estos últimos representaron una proporción más baja (5,7%). De la misma forma el ViLeF demostró una significancia estadística con mayor porcentaje de gatos mestizos (92,8%), mientras los gatos de raza representaron el 7,1%. Los gatos coinfectados tuvieron un predominio del 100% para los animales mestizos en donde ninguno de los gatos de raza presentó coinfección.

El género tuvo una significancia estadística para los gatos infectados por VIF, dentro de los cuales, el 74,3% fueron gatos machos y el 25,7% restante gatos hembras.. Para ViLeF y los gatos coinfectados no mostraron una significancia estadística a pesar que el porcentaje de machos positivos fue del 73,8% para ViLeF y la coinfección del 81,8%. En hembras, las positivas a ViLeF representaron el 26,2% y para los coinfectados del 18,2%. Cabe anotar que, dentro de los 304 gatos negativos por la prueba, 130 eran hembras (42,7%) y 174 machos (57,2%).

En cuanto a la edad, los gatos infectados con VIF no mostraron significancia estadística; sin embargo, la mayoría de gatos infectados con este virus, los cuales

equivalen al 77,1%, tenían más de dos años de edad, el 22,8% restante correspondió a gatos menores de 2 años de vida. En cuanto a los gatos infectados por ViLeF mostraron significancia estadística, en donde el 57,1% eran gatos menores a dos años de vida y el 42,8% restante eran gatos mayores de 2 años. Los gatos coinfectados no mostraron significancia estadística con relación a la edad de infección, sin embargo, se puede ver como el 54,5% de los gatos coinfectados tenían una edad mayor a 2 años; y el 45,5% restante menores a dos años.

6. DISCUSIÓN

VIF y ViLeF son enfermedades que afectan felinos produciendo en ellos patologías variadas, desde totalmente asintomáticas hasta la muerte por inmunodeficiencias o neoplasias.

Es bien sabido que en los dos casos estas enfermedades se asocian con un índice de morbilidad y mortalidad importante, al igual que su grado de contagio entre gatos y llama la atención la frecuencia con la que estas dos enfermedades se presentan en coinfección. Esta situación podría ser una de las razones por las cuales se ha elaborado un método diagnóstico rápido, eficiente, económico y sensible que detecte las dos enfermedades de manera simultánea. En este caso, corresponde a un proceso inmunocromatográfico capaz de detectar anticuerpos contra el VIF y algunas proteínas antigénicas del ViLeF.

Suponiendo que no existe relación entre estos virus y que la casa comercial diseñó el estuche por su prevalencia similar en la población afectada, la pregunta que surge es cual es esta prevalencia y cómo se comporta en nuestra región respecto al mundo.

La seroprevalencia encontrada en este trabajo para VIF fue del 11,4%, dato que estuvo dentro de los reportes realizados por otros autores alrededor del mundo. Ejemplos de esto se ve en el estudio hecho por Little en Canadá en el 2011, el cual recopiló varios autores dentro de los cuales Yamamoto y colaboradores en 1989 encontraron una seroprevalencia del 19% para gatos positivos a VIF, mientras que Levy y colaboradores evaluaron la seroprevalencia de VIF en Norte América en el 2006 reportando un 3,1% de gatos infectados con VIF y Revi y col, en el 2010 encontraron en un estudio retrospectivo con 1205 gatos, una prevalencia del 5,5% para gatos positivos a VIF en Manitoba, Alberta. Esto significa que no parecería que los hallazgos reportados en este trabajo correspondan a un comportamiento epidémico ni muestren unos niveles elevados de este virus respecto al mundo.

Al revisar el caso de ViLeF, que en este trabajo presentó una prevalencia del 13,1% y compararlo con otros reportes como el de Little en Canadá en el 2011, quien encontró una prevalencia del 19% de gatos positivos para la infección de ViLeF, o el de Levy y colaboradores en Norteamérica con una seroprevalencia de 2,5% y Revi y colaboradores quienes reportaron en el 2010 una seroprevalencia del 3,5% en Alberta, se nota una similitud a la reportada por los autores ya citados, y de nuevo muestra como en Bogotá, el comportamiento epidemiológico de este virus está en la media respecto a reportes obtenidos a nivel mundial. De nuevo, y al igual que lo pensado en VIF, ViLeF, es un virus endémico que mantiene seroprevalencias similares en todas partes del mundo.

Ahora bien, en este estudio se observó una seroprevalencia de coinfección del 2,7%, que comparado con la información recopilada por Little en el 2011, quien muestra estudios de prevalencia de la coinfección entre las dos enfermedades del 0,3%; Little y colaboradores en el 2009 quien obtuvo una seroprevalencia en Canadá del 0,5% de gatos coinfectados; Little y colaboradores en el 2002 quien obtuvo resultados negativos con un 0% de coinfección en gatitos y el 1,6% en gatos machos adultos positivos a ambos virus; Little en el 2005, reporta un porcentaje del 0,8% de coinfección, Berghuis en el 2009 que encontró una seroprevalencia de la coinfección del 0,1% y Revi en el 2010 quien encontró que el 0,66% de gatos presentaron coinfección viral, el 2,7% encontrado en este estudio, es un dato alto comparativamente con lo reportado, posiblemente a causa de la gran población felina que tenemos en Colombia con la característica de tener contacto con el medio externo (outdoor) y por ende, con otros gatos infectados.

Al analizar el comportamiento viral con respecto al género de los gatos infectados, como se muestra en la Tabla 1, en este estudio se obtuvo una seroprevalencia del 74,3% de gatos machos y 25,7% de gatos hembras infectados por VIF, un 73,8% de gatos machos seropositivos para ViLeF y 26,2% de gatos hembras positivos para el mismo virus y un 81,8% de gatos machos coinfectados, versus 18,2% de gatos hembras, evidenciando mayor prevalencia en gatos machos que en hembras en los tres procesos, lo cual es similar a lo reportado por Little en el 2011. Ravi y

colaboradores en el 2010, encontraron mayor seroprevalencia en gatos machos que en hembras; estos datos coinciden con los reportes mencionados anteriormente por algunos autores, evidenciando una mayor proporción de infección en gatos machos, debido a su comportamiento conductual asociado al vagabundeo, luchas territoriales, competencias por apareamiento y mayor conducta feral (Little., 2011).

Al analizar la presencia de la infección respecto la edad de los animales, Yamamoto y colaboradores reportan que hay mayor presentación en gatos mayores a los 6 años de edad; Levy y colaboradores en 2006, reportaron seroprevalencia de cualquiera de los dos virus en gatos adultos mayores a 6 meses; Little en el 2009, realizó un estudio en Canadá, viendo la seroprevalencia de ambos virus al igual que los factores de riesgo, concluyendo la edad es uno de ellos, puesto que veía mayores resultados positivos a cualquiera de las dos enfermedades en gatos mayores a 6 meses de vida, que tuvieran acceso al medio externo. En el 2002, Little y colaboradores tomaron muestras de 46 gatos, observando un comportamiento similar a los reportes anteriores, en donde todos los gatos cachorros muestreados arrojaron seronegatividad a ambos virus.

Cabe aclarar que, si bien la bibliografía muestra que los autores dividen el grupo de gatos en mayores y menores de seis meses, para este estudio el rango de gatos cachorros se amplió a dos años buscando descartar los resultados falsos positivos dados por la presencia de anticuerpos maternos de gatas positivas para cualquiera de estas dos infecciones. Otro dato importante que se buscó con seleccionar 2 años como punto de corte fue encontrar los gatos que se hubieran infectado desde su nacimiento o in útero, los cuales ante una infección lenta como las dos causadas por estos retrovirus, estabilizan sus anticuerpos después de tres a seis meses post infección.

En general, respecto a las prevalencias de estos virus relacionadas con la edad, se observa que la infecciones por el ViLeF están relacionadas con este factor, ya que los gatos adultos maduran a partir de los 6 meses de edad e inician conductas reproductivas y territoriales, haciendo de esto un factor importante en cuanto al contacto con otros machos infectados, con los cuales habrá lucha por territorio y

hembras maduras sexualmente (Neilan and Ireland ,. 2016); lo cual podría explicar los resultados obtenidos en nuestro trabajo (Tabla 1).

Con ViLeF se encuentran resultados significativos a la edad, lo que no sucede ni con VIF ni con la coinfección, lo cual puede ser debido al comportamiento propio de la infección. Los gatos VIF positivos presentan signos clínicos asociados a la enfermedad de forma más lenta que el ViLeF, llegando el primero a pasar desapercibido o prolongando su fase subclínica, asintomática, hasta edades superiores a los 2 años (Hartmann,. 2011), lo cual es muy importante en la labor clínica, si lo comparamos con el ViLeF, el cual presentó la mayor prevalencia en animales menores a 2 años de vida, lo cual podría estar dejando en evidencia una infección viral más temprana desencadenando fases clínicas asociadas a dicho virus.

Como es bien sabido, para VIF no existen vacunas que prevengan a los gatos de la infección y solo hasta los años 2014 y 2015 se realizaron reportes asociados al uso de una vacuna comercial capaz de producir anticuerpos neutralizantes contra este virus (Techakriengkrai et al, 2015; Westman et al, 2015; Coleman et al, 2014). Para el 2016, Westman y colaboradores compararon la prevalencia de gatos vacunados y no vacunados contra VIF utilizando saliva de gatos en diferentes kits diagnósticos y encontraron una alta sensibilidad diagnóstica por este método, con valores predictivos positivos y negativos superiores al 90%, tanto en gatos vacunados como gatos no vacunados.

Para ViLeF, desde hace muchos años existen en el mercado vacunas que desafortunadamente han demostrado diferentes grados de eficacia entre ellas (Stuke et al, 2014), que se han asociado con el desarrollo de sarcomas y con una baja actividad protectora, lo cual ha disminuido su uso por los veterinarios, contribuyendo así con el aumento del riesgo a desarrollar la enfermedad como lo reporta Martano y colaboradores en el 2011, lo que ha generado controversia en cuanto al procedimiento de vacunar o no a los gatos contra ViLeF. Sin embargo, en la práctica veterinaria pocos son los profesionales que aconsejan su uso.

Los resultados encontrados en este trabajo además de mostrar que tanto VIF como ViLeF y la coinfección entre los dos tienen y mantienen comportamientos endémicos con valores similares a los del mundo, muestran que la raza es un factor de riesgo para las tres patologías, la edad lo es solo para el caso de ViLeF y el género para el caso de VIF. Con estos resultados se pueden buscar estrategias de salud pública que contribuyan a disminuir estas patologías y mejorar la calidad de vida de esta población de animales.

En los animales negativos no se realizaron pruebas confirmatorias de seronegatividad, debido a que el comportamiento de los anticuerpos en las infecciones por retrovirus es muy variable en los primeros meses postinfección (Taniwaki et al., 2013). Las ventanas inmunológicas son varias, lo que hace que una prueba seronegativa pueda ser dudosa hasta el segundo año de infección (Taniwaki et al., 2013). Por otra parte, al iniciar los síntomas en infecciones lentas como el caso de estos dos virus, las ventanas inmunológicas ya han terminado, motivo por el cual un resultado seronegativo en un gato sintomático no es requerido de ser confirmado en el contexto clínico veterinario (Hartmann., 2011).

En los animales negativos no se realizaron pruebas confirmatorias de seronegatividad, debido a que el comportamiento de los anticuerpos en las infecciones por retrovirus es muy variable en los primeros meses postinfección (Taniwaki et al., 2013). Las ventanas inmunológicas son varias, lo que hace que una prueba seronegativa pueda ser dudosa hasta el segundo año de infección (Taniwaki et al., 2013). Por otra parte, al iniciar los síntomas en infecciones lentas como el caso de estos dos virus, las ventanas inmunológicas ya han terminado, motivo por el cual un resultado seronegativo en un gato sintomático no es requerido de ser confirmado en el contexto clínico veterinario (Hartmann., 2011).

7. CONCLUSIONES

La prevalencia de VIF en los gatos estudiados fue de 11.4% , la de VILEF fue de 13.1% y la coinfección presentó una prevalencia de 2.7% . Tanto la prevalencia de VIF como de VILEF muestran un comportamiento similar a lo reportado en el resto del mundo. La coinfección se mostró levemente aumentada respecto a otros estudios similares independientemente del grado de desarrollo del lugar y de las condiciones en que se tienen los animales, lo cual es una demostración de que estas infecciones virales mantienen un comportamiento endémico según la definición aprobada por la NCBI.

Estadísticamente se confirmó que la presencia de VIF puede estar asociada a los gatos mestizos de género macho, mientras que para ViLeF, la infección se asocia a razas mestizas menores a 2 años de edad. Por lo tanto, y a pesar de que la población de gatos mestizos es muy superior a la población de gatos de raza, podrían considerarse estos factores demográficos, como factores de riesgo para presentar dichas enfermedades.

La presentación de gatos con signos clínicos asociados a VIF y ViLeF como diagnósticos diferenciales, podría decirse que los gatos mayores a 2 años de vida tienen mayor riesgo de que estos signos estén asociados a la infección de VIF, mientras que los gatos menores a 2 años con signos clínicos similares podrían estar relacionados con la presentación de ViLeF.

8. BIBLIOGRAFÍA

Addie D, Hosie M, Belak S, Baralon C B, Egberink H, Frymus T, Jones T G, Hartman K, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi M, Radford A, Thiry E, Truyen U and Horzinek M. Feline Immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2009; 11-575-584.

Addie D, Denis JM, Toth S, Callanan JJ, Reid S, Jarrett O. Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus. Department of veterinary pathology, university of Glasgow Veterinary School. *The Veterinary Record*. 2000, 146 (15):419-424.

Anai Y, Ochi H, Watanabe S, Nakagawa S, Kawamura M, Gojobori T and Nishigaki K. Infectious Endogenous Retroviruses in Cats and Emergence of Recombinant Viruses. *Journals. ASM.org*, 2016.

Barr A.C. Fiv and Fiv-related diseases. In textbook of veterinary internal medicine, 5th ed.; Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. Eds. WB Sanuders: Philadelphia, 2000.

Barr MC, Huitron S, Donald R, Henriksen S, Phillips T. Exogenous Glucocorticoids Alter Parameters of Early Feline Immunodeficiency Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases Society of America*. 2000; 181:576-86.

Bradshaw J W. Sociality in Cats: A comparative review. *Journal of Veterinary Behavior*, 2016, 113-124.

Castro O, Fernandez M, Crampet A, Bartzabal A, Lehmann R, Grimm F, Deplazes P. First case of peritoneal cystic echinococcosis in domestic cat caused by *Echinococcus granulosus sensu stricto* (genotype 1) associated to feline immunodeficiency virus infection. *Parasitology International* 63 (2014) 300-302.

Choi I, Yoo H, Collison E. Evaluation of expression patterns of feline CD28 and CTLA-4 in feline Immunodeficiency virus (FIV) infected and FIV antigen-induced PBMC. *Journal of Veterinary Science* (2000) 1(2), 97-103.

Cotter, S.M. Feline leukemia virus: Pathophysiology, prevention, and treatment. *Cancer Invest.* 1992, 10, 173-181.

Cotter SM, Hardy WD, Essex M. Association of feline leukemia virus with lymphosarcoma and other disorders in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1975, 166(5):449-454.

Couto C,G, Nelson R. Enfermedades Virales polisistémicas. *Medicina Interna de Animales Pequeños*, 2 ed. Inter-Médica S.A.I.C.I. 2002, 1379-1382.

Filoni, C., Catão-Dias, J.L., Cattori, V., Willi, B., Meli, M.L., Corrêa, S.H., Marques, M.C., Adania, C.H., Silva, J.C., Marvulo, M.F., Ferreira Neto, J.S., Durigon, E.L., de Carvalho, V.M., Coutinho, S.D., Lutz, H., Hofmann-Lehmann, R., 2012. Surveillance using serological and molecular methods for the detection of infectious agents in captive Brazilian neotropical and exotic felids. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 24, 166–173. Hartmann K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses. 2012. *Viruses*, 4, 2684-2710; doi:10.3390/v4112684.

Garg H, Joshi A, Tompkins W. Feline immunodeficiency virus envelope glycoprotein mediates apoptosis in activated PBMC by a mechanism dependent on gp41 function. *Virology* 330 (2004) 424-436.

Gleich S, Hartmann. Hematology and Serum Biochemistry of Feline Immunodeficiency Virus-Infected and Feline Leukemia Virus-Infected Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009;23:552-558.

Glick A, Horn R, Holscher M. Characterization of Feline Glomerulonephritis Associated With Viral-Induced Hematopoietic Neoplasms. *The American Journal of Pathology*. 1998, Volume 92, Number 2.

Hartmann K. Clinical Aspects of Feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2011. 190-201.

Hoffmann-Fezer, Mortelbauer W, Hartmann K, Mysliwicz J, Beer B, Kraft W. Comparison of T-cell subpopulation in cats naturally infected with feline leukaemia virus or feline immunodeficiency virus. *Research in Veterinary Science* 1996, 61, 222-226.

Hosie M, Beczkowski P, Harris M, Techakriengkrai N, Beatty J, Willet B; Neutralizing antibody response in domestic cats immunised with a commercial feline immunodeficiency virus vaccine; 2015, 977-984.

Hoover E, Obert A. Relationship of Lymphoma Lesions to Diseases Course in Mucosal Feline Immunodeficiency Virus Type C Infection. *Vet Pathol* 37:386-401 (2000).

Hoover E, Olsen R, Hardy W, Schaller J, Mathes L. Feline Leukemia Virus Infection: Age-Related Variation in Response of Cats to Experimental Infection. 1976.

Joshi A, Garg H, Tompkins M. Preferential Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Infection of CD4+ CD25+, T-Regulatory Cells Correlates both With Surface Expression of CXCR4 and Activation of FIV Long Terminal Repeat Binding Cellular Transcriptional Factors. *Journal of Virology*, 2005, 4965-4976.

Lerner D, Grant Ch, Parseval A, Elder J. FIV infection of IL-2-dependent and independent feline lymphocyte lines: Host cells range distinctions and specific cytokine upregulation. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 65 (1998) 277-297.

Levi L, Didier P, Hernandez X, Ooms T, Rich P, Ahmad S, Bolin L. The Surface Glycoprotein of Feline Leukemia Virus Isolate FeLv-945 is a Determinant of Altered Pathogenesis in the Presence or Absence of the Unique Viral Long Terminal Repeat. *Journals. ASM.org* 2015.

Liang Y, Hudson L, Levy J, Ritchey J, Tompkins A, Tompkins M. T Cell Overexpressing Interferon- γ and Interleukin-10 Are Found in Both the Thymus and Secondary Lymphoid Tissues of Feline Immunodeficiency Virus-Infected Cats. *The Journal of Infectious Diseases*, 2000;185:564-75.

Little S. A Review of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus seroprevalence in cats in Canada. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2011, 243-245.

Luttge B, Shehu-Xhilaga M, Demirov D, Adamson C, Soheilian F, Nagashima K, Stephen A, Fisher R, Freed E; Molecular characterization of feline immunodeficiency virus Budding; *J. Virology* 2008, 2106-2119.

Magden E, Quackenbush S, VandeWoude. FIV associated neoplasms. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2011, 227-234.

Mexas A, Fogle J, Tompkins W, Tompkins M. CD4+ CD25+ regulatory T cells are infected and activated during acute FIV infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 126 (2008) 263-272.

Miró G, Domenech A, Escolar E, Collado VM, Tejerizo G, De Las Heras A, Gómez Lucía A. Plasma electrophoretogram in feline immunodeficiency virus (FIV) and/or feline leukaemia virus (FeLV) infections. *J. Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2007, 54(4):203-9.

Mizuno T, Goto Y, Baba K, Masuda K, Ohno K, Tsujimoto H. Molecular cloning of feline tumour necrosis factor receptor type I (TNFR I) and expression of TNFR I and TNFR II in lymphoid cells in cats. 10.1046/j.1365-2370.2003.

Mnotero, P.A. Determinación de gatos positivos a leucemia viral felina mediante ELISA, su relación con el hemograma y aspectos clínicos en la ciudad de Chillán. . Memoria Título Médico Veterinario. Chillán, Chile. U. de Concepción de Chile, Fac. Medicina Veterinaria. 2002. 51p.

Montague M, Li g, Gandolfi B, Khan R, Aken B, Searle S, Minx P, Hillier La, Koboldt D, Davis B, Driscoll C, Barr Ch, Blackistone K, Quilez J, Galdos B, Bonet T, Alkan C, Thomas G, Hahn M, Raymond M, Obriend S, Wilson R, Lyons L, Murphy W, Warren W. Comparative analysis of the domestic cat genome reveals genetic signatures underlying feline biology and domestication. PNAS, 17230-17235,2014.

Neilan R, Ireland T. A spatial agent-based model of feral cats and analysis of population and nuisance controls. Ecological Modelling, 337 (2016) 123-136.

Nishimura Y, Shimojima M, Sato E, Izumiya Y, Thoya Y, Mikami T and Miyazawa T. Downmodulation of CD3 ϵ expression in CD8 α + β - T cells of feline immunodeficiency virus-infected cats. Journal of General Virology (2004), 85,2585-2589.

O'connor T, SNAP Assay Technology, Topics in Compan An Med 30 (2015) 132-138.

Overbaugh J, Donahue PR, Quackenbush SL, Hoover EA, Mullins JI. Molecular cloning of a feline leukemia virus that induces fatal immunodeficiency disease in cats. Science 1998,239(4842):906-10.

Pedersen F, Mogens D; Retroviral replication. Nature Publishing Group. 2001

Ravi M, Wobeser G.A, Taylor S.M, Jackson, M.I; 2010, Naturally acquired feline immunodeficiency virus (FIV) infection in cats from western Canada: prevalence disease association and survival analysis. Can. Vet J. 51, 271-276

Quackenbush S, Donahue P, Dean G, Myles M, Ackely Ch, Cooper M, Mullins J and Hoover E. Lymphocyte Subset Alterations and Viral Determinants of Immunodeficiency Disease Induction by the Feline Leukemia Virus FeLV-FAIDS. Journal of Virology, 1990,5465-5474.

Restrepo J, González L, Zapata L, Saenz J; Virus de la leucemia felina: un patógeno actual que requiere atención en Colombia; Veterinaria y Zootecnia ISSN 2011-5412.

Sand C, Englert T, Egberink H, Lutz H, Hartmann K; Evaluation of a new in-clinic test system to detect Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection; Vet Clin Pathol American Society For Veterinary Clinical Pathology, 2010.

Sellon R.. Infección por virus de la inmunodeficiencia felina. In: Greene, C. 2000. Enfermedades infecciosas en perros y gatos. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana. México D.F., México. 2000 pp: 92-100.

Sheets, R.L., Pandey, R., Klement, V., Grant, C.K., Roy-Burman, P.,. Biologically selected recombinants between feline leukemia virus (FeLV) subgroup A and an endogenous FeLV element. Virology 1992. 190, 849–855.

Stanton. Cats have many lives: Applying behaviour to explore the cat-human relationship. Applied Animal Behaviour Science. 173(2015)1-2.

Stewart, H., Adema, K.W., McMonagle, E.L., Hosie, M.J., Willett, B.J.,. Identification of novel subgroup A variants with enhanced receptor binding and replicative capacity in primary isolates of anaemogenic strains of feline leukaemia virus. Retrovirology 2012. 9, 48.

Stuke K, King V, Southwick K, Stoeva M, Thomas A, Winkler M; Efficacy of a inactivated FeLV vaccine compared to a recombinant FeLV vaccine in minimum age cats following virulent FeLV challenge; Vaccine 32, 2014, 2599-2603.

Suntz M, Failing K, Hecht W, Schwartz D, Reinacher M; High prevalence of non-productive FeLV infection in necropsied cats and significant association with pathological findings; Veterinary Immunology and Immunopathology 136; 2010; 71-80.

Taniwaki S, Figueiredo A, Araujo J; Virus – host interaction in feline immunodeficiency virus infection; *Comparative immunology, Microbiology and infectious disease* 36 (2013) 549-557.

Techakriengkrai N, Beczkowski P, Harris M, Beatty J, Willet B, Hosie M; Neutralising antibody response in domestic cats immunised with a commercial feline immunodeficiency virus vaccine; *Vaccine* 33, 2015; 977-984.

Tompkins M, Bull M, Dow J, Ball J, Collisson E, Winslow B, Phadke A, Vahlenkamp T and Tompkins W. Feline Immunodeficiency Virus Infection is Characterized by B7+CTLA4 T Cell apoptosis. *JID* 2002;185.

Tique V, Sánchez A, Álvarez L, Ríos R, Mattar S; Seroprevalencia del virus de leucemia e Inmunodeficiencia felina en gatos de Montería, Córdoba; *Rev. Med. Vet. Zoot.* 2009. 56:85-94.

Vallejo A, Muniesa A, Ferreira Ch, Blas I; New method to estimate the simple size for calculation of a proportion assuming binomial distribution; *Research in Veterinary Science*, 95, 2013; 405-409.

Walker F, Galleguillos R, Almosny P, Acosta J; Prevalence risk factor analysis and hematological findings of hemoplasma infection in domestic cats from Valdivia, Southern Chile; *comparative immunology microbiology and infectious disease*, 2016; 30028-5.

Westman M, Malik R, Hall E, Sheehy P, Norris J; Determining the feline immunodeficiency virus (FIV) status of FIV-vaccinated cats using point-of-care antibody kits; *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 2015; 42:43-52.

Willet B, Hosie M; Feline leukaemia virus: Half a century since its Discovery; The Veterinary Journal, 2013, 195;16-23.

Yang JS, English RV, Ritchey JW, Davidson MG, Wasmoen T, Levy JK, et al, Molecular in specific-pathogen-free cats. J Virol 1996; 70: 3011-7.