

Proyecto de grado para aspirar al título de Medicina Veterinaria y Zootecnia

**Detección de Coronavirus en Felinos: Revisión sistemática y meta-análisis**

Autores

Nikhole Valencia Ramírez

Camila Soto Monroy

Asesores

Alfonso J. Rodríguez Morales

Diana Katterine Bonilla Aldana

Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Medicina Veterinaria Y Zootecnia

Pereira, Risaralda, Colombia

2021

## **Detección de Coronavirus en Felinos: Revisión sistemática y meta-análisis**

Nikhole Valencia Ramírez<sup>1,2</sup>, Camila Soto Monroy<sup>1,2</sup> Alfonso J. Rodríguez Morales<sup>3</sup>,  
D. Katterine Bonilla Aldana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grupo y Semillero de Investigación y Salud Pública e Infección, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>2</sup>Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>3</sup>Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Sede Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

### **Resumen**

**Introducción:** La FIPV es una enfermedad mortal, que es común en gatos jóvenes (menores de 3 años y especialmente 2 años). El virus no es infeccioso, pero surge de la mutación FECV en un pequeño porcentaje de gatos infectados y luego causa la enfermedad FIPV. Las mutaciones en los genes accesorios y el gen FCoV S se han asociado con el desarrollo de FIP. El FIPV se replica eficientemente en monocitos y macrófagos e induce enfermedades sistémicas. Los signos clínicos de los gatos infectados incluyen letargo, anorexia, pérdida de peso o incapacidad para aumentar de peso, crecimiento atrofiado en gatos más jóvenes. El diagnóstico definitivo del FIPV se basa en el examen histopatológico de los tejidos, generalmente con la detección del virus dentro de las lesiones por inmunohistoquímica (IHC) para el antígeno FCoV. **Objetivos:** Determinar la prevalencia combinada de infección por Coronavirus en felinos. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en seis bases de datos internacionales (Web of Sciences, Scopus, PubMed, SciELO, Lilacs y Google Scholar) para evaluar la proporción de felinos infectados con el coronavirus, por técnicas moleculares y/o inmunológicas. Se realizó un meta-análisis utilizando un modelo de efectos aleatorios para calcular la prevalencia combinada y los intervalos de confianza del 95% (IC95%), además de la media de viremia combinada (IC95%). Se usó un nivel alfa del 5% de 2 colas para las pruebas de hipótesis. Se estimó y reportó medidas de heterogeneidad, incluida la estadística Q de Cochran, el índice I<sup>2</sup> y la prueba de tau cuadrado. Los análisis de subgrupos se realizaron por especies de animales. **Resultados:** Se incluyó un total de 76 artículos, luego de la búsqueda en las diferentes bases de datos y excluir artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión de la revisión. Para PCR se tuvo una población de 8356 felinos evaluados (N), de los cuales 2775 resultaron positivos, resultando en una prevalencia molecular ajustada de 33,8%. Para la IFA se tuvo una población de 3844 felinos

evaluados (N), de los cuales 824 resultaron positivos, resultando en una prevalencia molecular ajustada de 30,9%. **Conclusión:** Este estudio muestra una alta seroprevalencia, en un rango de 18 a 30% de acuerdo a la técnica serológica empleada (más alta con IFA), que muestra que 1 de cada 3 felinos han estado expuestos a coronavirus felinos.

**Palabras claves:** Coronavirus, prevalencia, felinos, revisión sistemática, meta-análisis.

## Abstract

**Introduction:** FIPV is a fatal disease, which is common in young cats (under 3 years and especially 2 years). The virus is not infectious, but arises from the FECV mutation in a small percentage of infected cats and later causes FIPV disease. Mutations in accessory genes and the FCoV S gene have been associated with the development of FIP. FIPV replicates efficiently in monocytes and macrophages and induces systemic diseases. Clinical signs of infected cats include lethargy, anorexia, weight loss or inability to gain weight, stunted growth in younger cats. The definitive diagnosis of FIPV is based on the histopathological examination of the tissues, generally with the detection of the virus within the lesions by immunohistochemical (IHC) for the FCoV antigen. **Objectives:** To determine the combined prevalence of Coronavirus infection in felines. **Methodology:** A systematic review of the literature was carried out in six international databases (Web of Sciences, Scopus, PubMed, SciELO, Lilacs and Google Scholar) to evaluate the proportion of felines infected with the coronavirus, by molecular and / or immunological techniques. . A meta-analysis was performed using a random effects model to calculate the pooled prevalence and 95% confidence intervals (95% CI), as well as the mean pooled viremia (95% CI). A 2-tailed 5% alpha level was used for hypothesis testing. Measures of heterogeneity were estimated and reported, including the Cochran Q statistic, the I<sup>2</sup> index, and the tau-squared test. Subgroup analyzes were performed by animal species. **Results:** A total of 76 articles were included, after searching the different databases and excluding articles that did not meet the inclusion criteria of the review. For PCR, there was a population of 8356 felines evaluated (N), of which 2775 were positive, resulting in an adjusted molecular prevalence of 33.8%. For the IFA there was a population of 3,844 felines evaluated (N), of which 824 were positive, resulting in an adjusted molecular prevalence of 30.9%. **Conclusion:** This study shows a high seroprevalence, in a range of 18 to 30% according to the serological technique used (higher with IFA), which shows that 1 in 3 felines have been exposed to feline coronavirus.

**Keywords:** Coronavirus, prevalence, felines, systematic review, meta-analysis.

## **Introducción:**

El coronavirus felino (FCoV) es un virus de ARN de cadena positiva que infecta a los gatos, pertenece a la familia Coronaviridae, orden Nidovirales. Se conocen dos serotipos que afectan a los felinos, el coronavirus entérico que invade el tracto digestivo FECV (Coronavirus entérico felino), y el virus responsable de la Peritonitis Infecciosa felina FIPV (Virus de la peritonitis infecciosa felina) (1).

El virus FECV es el responsable de una infección de las células epiteliales digestivas (células del revestimiento intestinal). Esta infección se caracteriza por ser asintomática y permanecer sin ser detectada. El virus es altamente contagioso y se transmite horizontalmente a través de la vía fecal-oral. Los gatitos generalmente se infectan con FECV probablemente a través de virus en las heces de la madre y dado que la persistente infección los gatos derraman el virus en sus heces durante períodos prolongados de tiempo, desempeñan un papel central en la propagación y el mantenimiento del FECV en las poblaciones. Esta infección puede ser diagnosticada por células manchadas del recto (curette) y mediante la detección del virus ARN usando la técnica de la Reacción en cadena de la polimerasa (2).

La FIPV es una enfermedad mortal, que es común en gatos jóvenes (menores de 3 años y especialmente 2 años). El virus no es infeccioso, pero surge de la mutación FECV en un pequeño porcentaje de gatos infectados y luego causa la enfermedad FIPV. Las mutaciones en los genes accesorios y el gen FCoV S se han asociado con el desarrollo de FIP. El FIPV se replica eficientemente en monocitos y macrófagos e induce enfermedades sistémicas. Los signos clínicos de los gatos infectados incluyen letargo, anorexia, pérdida de peso o incapacidad para aumentar de peso, crecimiento atrofiado en gatos más jóvenes. El diagnóstico definitivo del FIPV se basa en el examen histopatológico de los tejidos, generalmente con la detección del virus dentro de las lesiones por inmunohistoquímica (IHC) para el antígeno FCoV (3, 4).

Estudios han identificado el FCoV en grandes y pequeños felinos. Un estudio en Países Bajos se encontró que el 30.1% de 1075 gatos domésticos examinados fueron positivos para FCoV por técnicas moleculares. En Namibia, en un estudio de 146 Guepardos (*Acynonyx jubatus*) se determinó por técnicas serológicas, que 84% eran positivos para FCoV. En otro estudio, en Estados Unidos se identificó una frecuencia FCoV del 27.5% en Pumas (*Felis concolor*). En América Latina, existen pocos

estudios, uno de ellos en Brasil, donde se encontró una frecuencia de infección con FCoV de 33% (N=39), mediante técnicas moleculares. En otro estudio, en Brasil, se encontró que el 64% de 151 gatos domésticos examinados fueron positivos para FCoV mediante técnicas serológicas (ELISA). En Colombia, solo se registra un estudio, realizado en Medellín, el cual mostro que la tasa de infestación correspondía al 10% de FCoV en gatos domésticos (3).

Existen varias enfermedades que se podrían confundir con FIPV como la toxoplasmosis, pancreatitis, otras infecciones virales o bacterianas, neoplasias, entre otras, por lo que se debe hacer un buen diagnóstico diferencial, analizando cada manifestación clínica, adicionando las pruebas de laboratorio para un diagnóstico certero. Por lo anterior sería necesario categorizar la mayor información posible realizando un meta-análisis, el cual nos ayudará a encontrar datos relacionada con las cepas del virus FCoV y su vínculo con la FIP, métodos diagnóstico diferencial y pruebas de diagnóstico (1, 5).

Pese al gran impacto que históricamente han tenido los coronavirus en diferentes especies de felinos en el mundo, tanto domésticos como salvajes, y la reciente aparición del SARS-CoV-2 que infecta tanto a felinos domésticos como salvajes en cautiverios; existe una considerable ausencia de revisiones sistemáticas y meta-análisis que den cuenta de la frecuencia de infección por coronavirus felinos, como el FIP y el FECV, así como su variación de acuerdo a diferentes factores (6, 7).

En los actuales momentos el estudio de los coronavirus en felinos es de importancia para entender mejor múltiples aspectos relacionados a la infección de estos virus emergentes, a diferentes niveles, no solo epidemiológicos, sino virológicos y moleculares, por lo cual es de importancia conocer en primera instancia cómo se comporta la prevalencia de ellos en felinos, y como varía de acuerdo a especies y ámbitos geográficos. Con el advenimiento de las técnicas de biología molecular, y en particular con la PCR y la secuenciación, en comparación con las técnicas solo serológicas; el número de estudios en los cuales se ha podido precisar mejor en el diagnóstico de coronavirus en felinos ha ido aumentando, y con ello la factibilidad de sintetizar estudios relacionados para obtener un considerable volumen de información confiable frente a la prevalencia de coronavirus en felinos (3).

FCoV (conocido como Alfacoronavirus 1), pertenece a el Género Alphacoronavirus (Orden: Nidovirales, Subfamilia: Coronavirinae, Familia: Coronaviridae). Los miembros de la familia Coronaviridae son categorizados en cuatro géneros, donde alfacoronavirus y betacoronavirus incluyen virus que afectan especialmente a mamíferos, mientras que el gammacoronavirus y el Deltacoronavirus infectan aves y mamíferos. Su estructura viral está compuesta por la nucleocápside (que contiene el genoma viral) y el sobre exterior. Estos dos elementos estabilizan y protegen el genoma de ARN del virus. Los viriones FCoV son generalmente esféricos con un nivel moderado de pleomorfismo, con un rango de tamaño entre 80 y 120 nm con proyecciones de superficie tipo club opicos de aproximadamente 12-24 nm que le dan al virus su apariencia de corona de donde se deriva el nombre del coronavirus. El genoma FCoV tiene 11 marcos de lectura (ORF) que codifican cuatro proteínas estructurales: espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N), y siete proteínas accesorias: las proteínas accesorias 3a, 3b, 3c, 7a y 7b, y réplicas 1a y 1b. La nucleocápside helicoidal viral está compuesta de múltiples copias de proteína de unión a ARN N, una proteína de 50 kDa que se compone de dos dominios (NTD y CTD) ambos con la misma afinidad para unirse al ARN, pero a través de diferentes mecanismos. Sin embargo, ambos dominios son necesarios para la unión de N al ARN viral. Se sugiere que la unión al ARN viral en lugar del ARN no viral, puede ser potenciado por la fosforilación de la proteína N, que induce la conformación estructural específica para cumplir esta función. La función más importante de N es unir y proteger el ARN genómico viral; sin embargo, a diferencia de otros núcleos virales como rabdovirus y paramixovirus, FCoV, la proteína N es ineficiente para proteger el ARN de actividad de ribonucleasa. El complejo replicasa se traduce a través de un mecanismo de cambio de marco ribosómico, lo que resulta en la generación de poliproteínas que luego son procesadas por 16 subunidades activas. La función de las proteínas accesorias 7ab no se comprende completamente, pero se informa que toman un papel en la respuesta inmune a FCoV. Se ha visto que la glicoproteína 7b induce respuestas de anticuerpos en felinos infectados naturalmente (8).

Antigénicamente, los virus FCoV pueden clasificarse en dos grupos o tipos: I y II. Esta clasificación antigénica se basa en diferencias de la secuencia de aminoácidos de la proteína FCoV S y la neutralización de anticuerpos. Las diferencias antigénicas de las proteínas se derivan del origen genético de cada serotipo. El serotipo I es el tipo original y predominante, con una proteína S enteramente derivada de FCoV. Las

cepas virales de este serotipo son clínicamente más comunes y posteriormente exhibe una mayor epidemiología, también se han reportado coinfecciones FCoV I-II. Generalmente, el serotipo I es muy difícil de adaptarse al laboratorio pero se encuentra presente en una gran mayoría de casos fatales de PIF. Mientras que el serotipo II muestra una alta similitud genética con los coronavirus canino y porcino. Se considera difícil la división de las cepas de serotipo I, la mayoría de las cepas adaptadas al cultivo celular disponibles corresponden al serotipo II. La adaptación del cultivo celular de FCoV está completamente relacionado con la proteína S, como recombinante los virus FCoV I que portan una proteína FCoV II S muestran un crecimiento más rápido en cultivo celular, así como una expansión en el uso del receptor. Los virus del serotipo II son menos comunes y en contraste con el serotipo I, el origen genético se deriva de eventos de recombinación entre al menos dos virus diferentes, es un evento que ha sido reportado en otros CoV tanto in vitro en cultivo celular como in vivo bajo condiciones de campo normales. FCoV los virus del serotipo II resultaron de una doble recombinación entre FCoV y CCoV. Además de mostrar diferencias serológicas distintas, serotipo I y II, se ha dicho que los FCoV del serotipo II tienen bastante distinción entre características taxonómicas, en línea con sus distintas propiedades biológicas. Ambos serotipos de FCoV (I y II) pueden aparecer en dos antígenos y biotipos morfológicamente indistinguibles: FECV y FIPV. El FECV ubicuo y generalmente asintomático se considera que está distribuido globalmente y su prevalencia en felinos salvajes, en felinos de instalaciones de reproducción o refugios, puede alcanzar el 90%. El biotipo FECV fue descrito anteriormente para replicarse solo en el epitelio intestinal, considerándolo un virus "exclusivo entérico" y que solo se diferencia del biotipo FIPV "sistémico" (focalización de monocitos / macrófagos) en este aspecto. Sin embargo la evidencia ha demostrado que FECV también puede replicarse en monocitos (8).

El coronavirus felino (FCoV) es el agente etiológico de la enfermedad conocida como peritonitis infecciosa felina (FIP). La enfermedad fue reportada por primera vez a principios del año 1960 por Holzworth. Sin embargo, la etiología viral solo se comprobó hasta 1966, cuando se realizaron experimentos inoculando tejidos de animales infectados a animales sanos. Se conocen dos formas clínicas diferentes, biotipos o patotipos. El primero es el coronavirus entérico felino (FECV) se caracteriza por una leve infección del tracto entérico y se cree que se encuentra presente en la

mayoría de los felinos. El segundo, peritonitis infecciosa felina (FIPV), se considera el patotipo virulento de FCoV y, a diferencia del FECV, la enfermedad causada por el FIPV es casi siempre letal, sin embargo, solo un porcentaje relativamente pequeño de felinos desarrollará FIP. Los FCoV causan enfermedad entérica en gatos, así como peritonitis infecciosa felina (FIP), enfermedad granulomatosa que progresa durante un período de semanas hasta meses y suele ser mortal, es una causa principal de muerte en felinos y adultos jóvenes, especialmente felinos de entornos donde haya una población grande de felinos, como criaderos de raza pura y refugios. Los felinos salvajes, especialmente los guepardos, también son susceptibles; La gran mayoría de los felinos domésticos que desarrollan FIP son de 3 meses a 3 años de edad, con al menos el 50% de los gatos afectados de 12 meses o menos. Sin embargo, FIP puede ocurrir a cualquier edad, también hay un pico secundario de incidencia en felinos geriátricos mayores de 10 años de edad, posiblemente como resultado de una depresión del sistema inmune. Los machos y los felinos sin esterilizar tienden a estar predispuestos en algunos estudios y también aunque la enfermedad ocurre en todas las razas, los felinos domésticos de raza pura son más susceptibles (8-10).

Los felinos generalmente se infectan por exposición oronasal, virus en heces o cualquier objeto contaminado con material fecal, las cajas de arena compartidas juegan un papel importante en la transmisión de este virus. La replicación de cepas de baja patogenicidad de FCoV en los epitelios celulares de las vellosidades intestinales pueden estar asociadas con signos, o agudos o crónicos, pequeñas diarreas intestinales y con menos frecuencia vómitos, también se han observado signos transitorios de las vías respiratorias superiores en algunos casos. El virus se elimina en heces hasta 1 semana después de la infección, en algunos casos arrojan grandes cantidades de virus continuamente para toda la vida. El período de incubación de FIP es muy variable. Se han presentado casos de felinos que se infectan desde las 4 a las 8 semanas de edad, cuando los anticuerpos maternos comienzan a disminuir, pero también se han reportado infecciones en felinos de solo 2 semanas de edad. La enfermedad se puede manifestar algunas semanas después de la infección o años después, pero con mayor frecuencia ocurre en el periodo de 6 a 18 meses después de la infección inicial.

Estudios serológicos han demostrado la distribución mundial de esta patología, confirmada o sospechada en 24 países de cinco continentes (11). En Chile la enfermedad no ha sido descrita con anterioridad a pesar de sospechar su existencia.

En estudios serológicos realizados en USA se demostró que la enfermedad tiene una alta prevalencia, pues el 41 % de las muestras de gatos tomadas al azar tenían títulos de 1:25 a 1:400. Cuando las muestras se obtuvieron de gatos provenientes de lugares en que existía la enfermedad el 94% fue positivo con títulos de 1:25 a 1:6400 (12).

Los coronavirus felinos se presentan en lugares de altas densidades y son muy comunes en gateras o criaderos, donde pueden ser endémicos. Se encuentran en todo el mundo y su método de transmisión más común son las heces y en pocas ocasiones por saliva (12).

En mascotas solitarias la prevalencia es baja. Existen factores influyentes al momento del desarrollo de la enfermedad, como son edad y la raza. La raza pura como la Bengala es mayormente susceptible a desarrollar la enfermedad. La edad es un factor primordial porque el 70% de los gatos afectados por PIF son menores a 1 año de vida. La principal fuente de contagio son las heces ya que en las cajas de arena el virus puede sobrevivir por hasta dos semanas. Los animales comienzan a diseminar el virus luego del contagio oro-fecal por las heces a partir de una semana y puede existir una infección crónica, ya que la eliminación del virus puede ser intermitente o continua por largos períodos de tiempo. De estos, se presunta que sólo un 5% a 10% desarrollan el PIF (13).

Los signos clínicos suelen modificarse con el tiempo y dependiendo de los órganos afectados. Los signos más comunes son letargo e inapetencia, fiebre que no responde al tratamiento farmacológico, en algunos casos se aumenta el consumo de agua y micción, posiblemente secundaria a pirexia, se desarrolla pérdida de peso o distensión abdominal que algunos propietarios pueden llegar a confundir con un embarazo. En Felinos afectados a muy temprana edad se pueden presentar afectaciones a su crecimiento y desarrollo. También se puede dar un derrame pleural asociado con taquipnea. En felinos sin castrar se puede evidenciar un agrandamiento testicular asociado a una inflamación de la túnica vagina (14).

FIP es responsable de aproximadamente el 10% de los derrames pericárdicos en gatos, el tercero más común como causa de derrame pericárdico después de miocardiopatía y neoplasias. En raras ocasiones, el derrame pericárdico produce inflamación piogranulomatosa o granulomatosa que puede conducir a linfadenomegalia mesentérica, masas intestinales, hepatomegalia, ictericia, neumonía, uveítis, coriorretinitis y algunas veces, lesiones cutáneas nodulares. También se pueden producir signos neurológicos, que pueden incluir ataques focales o generalizados como resultado de una meningoencefalitis, meningiomielitis, ependimitis, coroiditis e hidrocefalia obstructiva, somnolencia, espasmos, temblores, cambios de comportamiento, nistagmus, hiperestesia, reflejos segmentarios exagerados, ataxia o defectos de los nervios craneales; ocasionalmente se produce anemia profunda, se ha observado glomerulonefritis inmunomediada (15, 16) .

En menor frecuencia se presenta una cojera como resultado de la sinovitis. Los hallazgos del examen físico en felinos reflejan el tipo de la patología presente y la localización donde ocurren las lesiones. Los gatos con vías respiratorias afectadas pueden mostrar taquipnea, y si hay derrame pleural, un patrón de respiración rápida y superficial. Los sonidos pueden estar presentes. Otros signos incluyen pirexia, deshidratación, palidez de la mucosa o ictericia, una condición corporal disminuida, y evidencia de ascitis. La palpación abdominal puede revelar hepatomegalia, renomegalia irregular o masas abdominales que resultan de la linfadenomegalia mesentérica o piogranulomas intestinales; A veces con palpación en el abdomen se aprecia dolor, que puede reflejar la participación pancreática. Los signos oculares incluyen conjuntivitis, secreción ocular mucopurulenta, engrosamiento e hiperemia de los nictitanes, uveítis con discoria o anisocoria, erupción acuosa, precipitados queraticos, hipopion, hifema, coriorretinitis, infiltrados perivasculares, desprendimiento de retina o ceguera (17, 18).

La confirmación de la enfermedad se basa en encontrar la citología o histopatología apropiadas, cambios en asociación con inmunotinción positiva para el antígeno FCoV (10). En casos de FIP con derrames, citología e inmunotinción en muestras de efusión puede ser relativamente fácil de realizar; de otra manera obtener muestras de diagnóstico es más desafiante y recolección de biopsias de tejidos con gran grosor

son necesarias. En ausencia de un diagnóstico definitivo, un alto índice de sospecha de FIP puede ser obtenido de la señalización y la historia clínica del gato, combinado los hallazgos obtenidos en el examen clínico y resultados de pruebas de laboratorio. Si es en gran medida consistente con FIP, estos pueden usarse como base para la discusión con el propietario, en algunos casos puede que la eutanasia se discuta como una alternativa a la búsqueda de un diagnóstico definitivo ante-mortem, especialmente si existen limitaciones financieras o donde hay preocupaciones sobre la capacidad de un gato para tolerar procedimientos diagnósticos invasivos. Idealmente, el diagnóstico debe confirmarse en tales pacientes de muestras tomadas en el examen post mortem (1, 10) .

Las pruebas de anticuerpos séricos para FCoV generalmente son ELISA, inmunofluorescencia indirecta anti-pruebas corporales o pruebas rápidas de inmunomigración. La mayoría usa células porcinas o felinas infectadas con CoV como un sustrato y títulos se leen en distintos múltiplos de diluciones de suero. Un FCoV positivo en prueba de anticuerpos indica que el gato ha sido infectado con FCoV. Se han detectado títulos de anticuerpos y pueden reflejar las diferencias en la respuesta de cada raza a FCoV. Aunque los felinos con FIP tienden a tener títulos de FCoV más altos que los gatos sin FIP (19). Muchos gatos clínicamente sanos (especialmente los que viven en hogares con varios gatos) tienen resultados positivos, a menudo muy altos, títulos para anticuerpos de FCoV, mientras que 10% de los gatos con FIP son seronegativos (esto podría deberse a la presencia de virus en la muestra de unión de anticuerpos). Puede ser que un resultado negativo de anticuerpos FCoV sea un sospechoso. Es más útil para descartar un diagnóstico de FIP; sin embargo, los resultados negativos han sido reportados en casos de FIP neurológica como resultado, los médicos varían en cuanto a si realiza serología en casos sospechosos, aunque si es positivo el resultado ciertamente indica exposición a FCoV (19).

El análisis de cualquier muestra de derrame en sospecha de un caso de FIP es extremadamente útil para el diagnóstico, así que la obtención de muestras de derrames debería ser siempre una prioridad. La ecografía es generalmente considerada como más sensible que la radiografía para la detección de pequeños volúmenes de líquido en el tórax y el abdomen, pero esto puede depender de dónde

se encuentran las bolsas de líquido, es decir la ecografía se recomienda para identificar cualquier derrame de pequeño volumen, también puede usarse para guía de muestreo de pequeñas bolsas de fluido. Los derrames de FIP generalmente son claros, viscosos/pegajoso, amarillo pajizo y rico en proteínas, con una concentración proteica total de  $> 35 \text{ g / l}$  ( $> 50\%$  de globulinas). Muy ocasionalmente se describen derrames quilosos. Los derrames típicos de FIP tienen un nivel bajo similar de A: G r y concentraciones elevadas de AGP en suero (1).

Actualmente, el diagnóstico definitivo de FIP se realiza solo por inmunohistotinción química para el antígeno del coronavirus dentro de las características de las lesiones denominadas vasculitis piogranulomatosa o granulomatosa, porque puede ser difícil obtener muestras de biopsia de forma segura de gatos con FIP, el diagnóstico antemortem a menudo solo se sospecha con base en los hallazgos de la historia clínica y pruebas de laboratorio descartando otras causas de enfermedad. Los esfuerzos deben ser siempre hechos para identificar y analizar cualquier fluido que estén presentes en la cavidad corporal (15).

Actualmente, no existe cura específica el objetivo del tratamiento es prolongar la vida y mejorar la calidad a través de la reducción de la inflamación y cuidados de apoyo. El tratamiento más efectivo conocido es la prednisolona. Otros inmunosupresores, como el clorambucilo y la ciclofosfamida, se han utilizado además de la prednisolona, pero no se tiene la certeza de que estos medicamentos funcionen o mejoren el resultado, además tienen el potencial para ser tóxicos. Se informaron remisiones prolongadas en varios gatos tratados con una combinación de glucocorticoides, otras drogas usadas incluyen los medicamentos inmunomoduladores pentoxifilina y Polyprenyl Immunostimulant, hidrocloreto, un inhibidor del tromboxano sintetasa y el antiviral nelfinavir. Se requieren ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia y seguridad de estos tratamientos.

En resumen, la utilización de inmunosupresores, interferones, antimicrobianos, antivirales, citostáticos y como factor principal la prevención (20).

El objetivo general de este estudio fue determinar la prevalencia combinada de infección por coronavirus en felinos, así como por específicos, comparar las

prevalencias de acuerdo con las especies de felinos evaluados en los estudios, y la prevalencia de acuerdo con el año y países en donde se realizaron los estudios

## **Materiales y métodos:**

### **Protocolo:**

Este protocolo sigue las recomendaciones establecidas por la declaración PRISMA.

Criterios de elegibilidad: Se incluyeron artículos revisados por pares que informaron la infección por Coronavirus en felinos con confirmación serológica o molecular por RT-PCR. No se estableció el límite de idioma del artículo, e incluimos publicaciones desde el 1 de enero de 2002 hasta el 1 de abril de 2020, cuando finalizó la búsqueda. Los artículos de revisión, opinión y correspondencia que no presentan datos originales fueron excluidos del estudio, así como los informes con información incompleta.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Realizamos una revisión sistemática utilizando Medline / PubMed, Scopus y Web of Sciences. Los términos de búsqueda utilizados fueron "Coronavirus feline", "Prevalence Coronavirus feline", "Epidemiology Coronavirus feline". Las búsquedas concluyeron el 1 de abril de 2020, y cuatro investigadores diferentes evaluaron de forma independiente los resultados.

Selección de los estudios:

Los resultados de la estrategia de búsqueda inicial se seleccionaron primero por título y resumen. Se examinó el texto completo de los artículos relevantes para los criterios de inclusión y exclusión (Figura 1). Cuando un artículo informó información duplicada del mismo paciente, la información de ambos informes se combinó para obtener datos complementarios, contando como un solo caso. Se incluyeron estudios de observación que informaron la frecuencia de infección por coronavirus en felinos para síntesis cuantitativa (metanálisis).

Proceso de recopilación de datos y elementos de datos:

Los formularios de extracción de datos que incluyen información sobre el tipo de publicación, la institución editorial, el país, el año y la fecha de publicación, así como el número de animales infectados evaluados por RT-PCR fueron llenados independientemente por cuatro investigadores. Un investigador adicional verificó la lista de artículos y las extracciones de datos para asegurarse de que no hubiera

artículos duplicados o información duplicada del mismo estudio y también resolvió las discrepancias sobre la inclusión del estudio.

Evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo:

Para evaluar la calidad de los estudios transversales (AXIS), utilizamos la herramienta de evaluación crítica de la Lista de evaluación de la calidad de los estudios de series de casos del Instituto de Economía de la Salud (IHE). El sesgo de publicación se evaluó utilizando un gráfico en embudo. Se usó un modelo de efectos aleatorios para calcular la prevalencia agrupada y el IC del 95%, dados los grados variables de heterogeneidad de datos y la heterogeneidad inherente en cualquier revisión sistemática de estudios de la literatura publicada. Además, se realizó la prueba de Egger.

Enfoque estadístico:

La discordancia de unidades para las variables se resolvió convirtiendo todas las unidades en una medida estándar. Los porcentajes y las medias  $\pm$  desviación estándar (DE) se calcularon para describir las distribuciones de variables categóricas y continuas, respectivamente. Dado que la información del paciente individual no estaba disponible para todos los pacientes, informamos medios ponderados y DE. Los datos de referencia se analizaron con Stata versión 14.0, con licencia de la Universidad Tecnológica de Pereira.

Los metanálisis se realizaron con Stata, Open Meta [Analyst] (47) y Comprehensive Meta Analysis ve.3.3® con licencia de la Universidad Tecnológica de Pereira. Las prevalencias agrupadas y sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) se usaron para resumir el tamaño del efecto ponderado para cada variable de agrupación de estudio utilizando el modelo binario de efectos aleatorios, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra de los estudios individuales. Para la mediana de edad, se aplicó un modelo continuo de efectos aleatorios (procedimiento DerSimonian-Laird). Un modelo de metanálisis de efectos aleatorios implica la suposición de que los efectos que se estiman en los diferentes estudios no son idénticos, sino que siguen cierta distribución. Para los análisis de efectos aleatorios, la estimación agrupada y los IC del 95% se refieren al centro de la distribución de la prevalencia agrupada, pero no describen el ancho de la distribución. A menudo, la estimación agrupada y su IC del

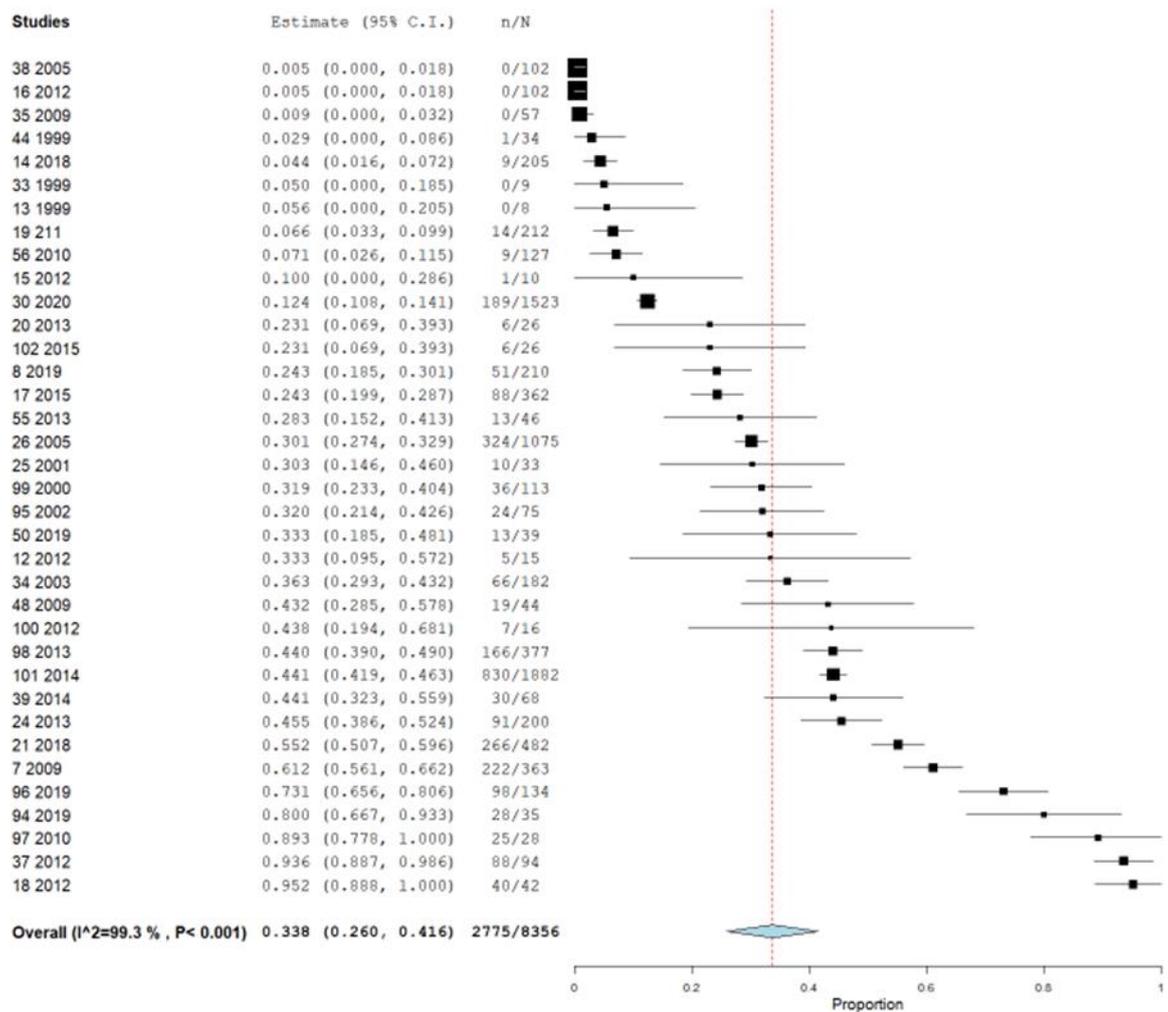
95% se citan de forma aislada como una estimación alternativa de la cantidad evaluada en un metanálisis de efectos fijos, lo cual es inapropiado. El IC del 95% de un metanálisis de efectos aleatorios describe la incertidumbre en la ubicación de la media de prevalencia sistemáticamente diferente en diferentes estudios.

Se estimaron e informaron medidas de heterogeneidad, incluida la estadística Q de Cochran, el índice I<sup>2</sup> y la prueba de tau cuadrado. Realizamos análisis de subgrupos por técnica, animal y país, y metaanálisis para cada una de las variables de interés.

## Resultados

Se incluyó un total de 76 artículos, luego de la búsqueda en las diferentes bases de datos y excluir artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión de la revisión.

Para PCR se tuvo una población de 8356 felinos evaluados (N), de los cuales 2775 resultaron positivos, resultando en una prevalencia molecular ajustada de 33,8%.



Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Value
0.338	0.260	0.416	0.040	< 0.001

Heterogeneity

tau <sup>2</sup>	Q(df=35)	Het. p-Value	I <sup>2</sup>
0.054	4964.559	< 0.001	99.295

Se observó una mayor prevalencia por PCR en felinos domésticos que salvajes:

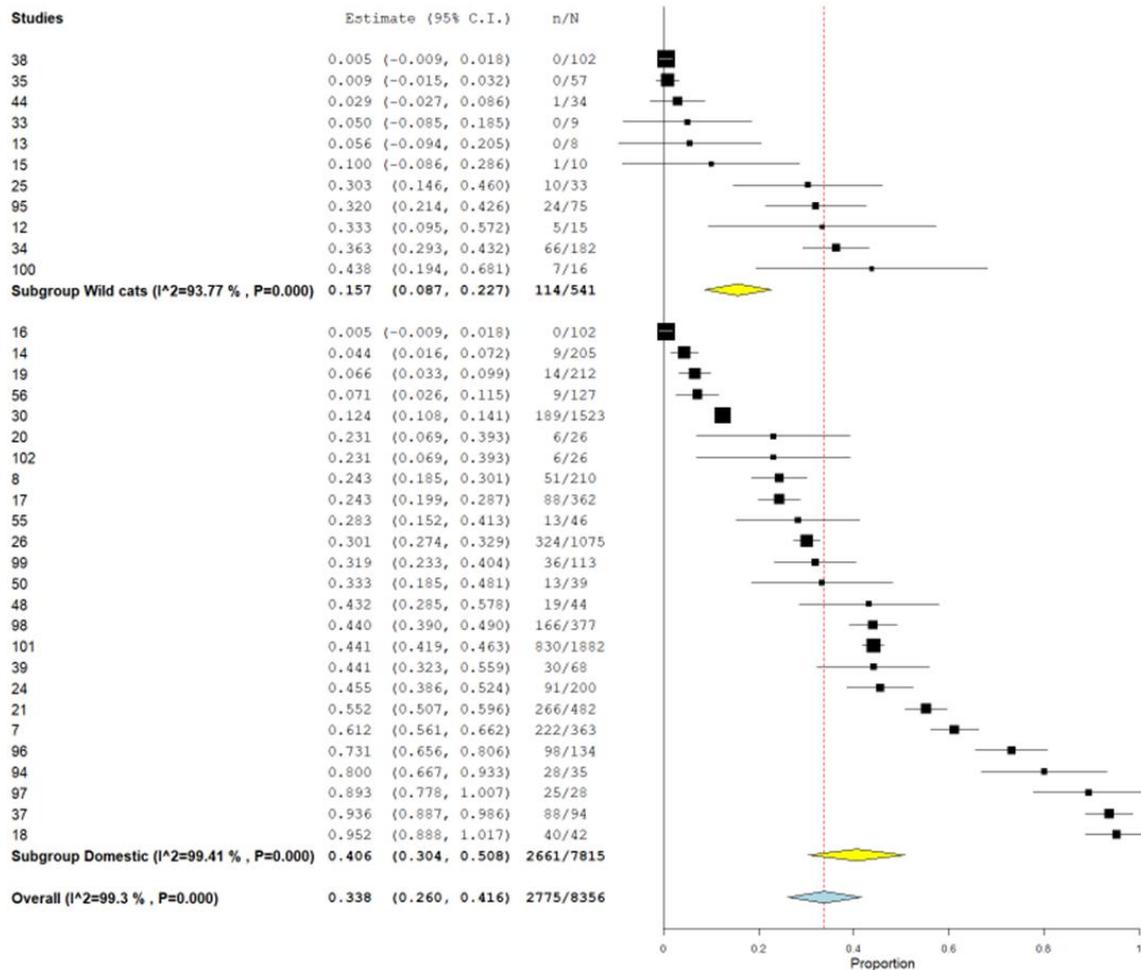
- Salvajes: **15,7% (IC95% 8,7-22,7)**
- Domésticos: **40,6% (IC95% 30,4-50,8)**
- Siendo significativa la diferencia (**p<0,05**).

Model Results

Subgroups	Studies	Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Val	z-Val
Subgroup Wild cats	11	0.157	0.087	0.227	0.036	< 0.001	4.381
Subgroup Domestic	25	0.406	0.304	0.508	0.052	< 0.001	7.812
Overall	36	0.338	0.260	0.416	0.040	< 0.001	8.505

Heterogeneity

Studies	Q (df)	Het. p-Val	I <sup>2</sup>
Subgroup Wild cats	160.625 (10)	< 0.001	93.77 %
Subgroup Domestic	4071.856 (24)	< 0.001	99.41 %
Overall	4964.559 (35)	< 0.001	99.3 %



Se observó una mayor prevalencia por PCR en felinos de Asia:

- Asia: **54,2% (IC95% 34,8-73,5)**
- Américas: **29,2% (IC95% 14,2-44,3)**
- Europa: **18,6% (IC95% 8,2-29,1)**

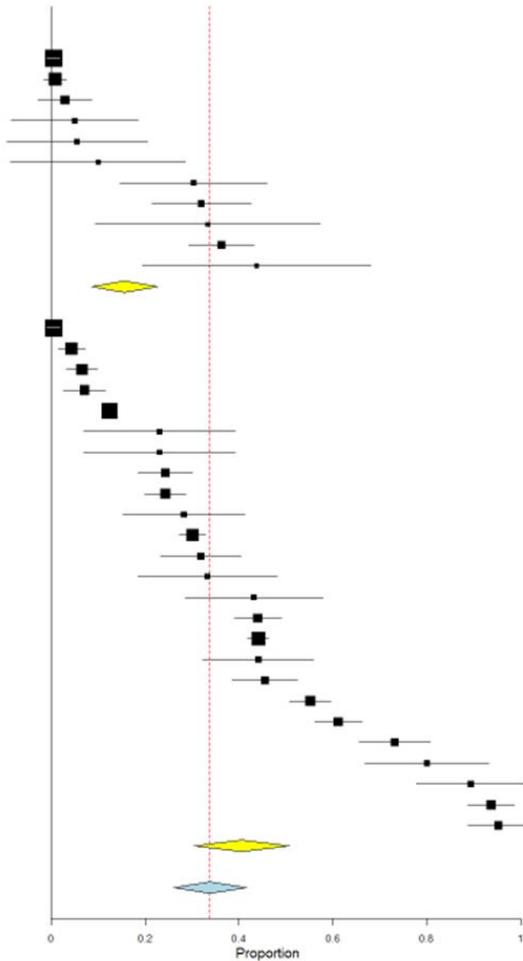
Siendo significativa la diferencia (**p<0,05**), entre Asia y Europa, pero sin diferencias significativas entre Asia y Américas, ni entre Europa y Américas (**p≥0,05**).

Subgroups	Studies	Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Val	z-Val
Subgroup Europe	14	0.186	0.082	0.291	0.053	< 0.001	3.495
Subgroup Americas	9	0.292	0.142	0.443	0.077	< 0.001	3.800
Subgroup Asia	12	0.542	0.348	0.735	0.099	< 0.001	5.484
Subgroup Africa	1	0.363	0.293	0.432	0.036	NA	NA
Overall	36	0.338	0.260	0.416	0.040	< 0.001	8.505

Heterogeneity

Studies	Q (df)	Het. p-Val	I <sup>2</sup>
Subgroup Europe	1624.292 (13)	< 0.001	99.2 %
Subgroup Americas	554.607 (8)	< 0.001	98.56 %
Subgroup Asia	2115.978 (11)	< 0.001	99.48 %
Subgroup Africa	NA	NA	NA
Overall	4964.559 (35)	< 0.001	99.3 %

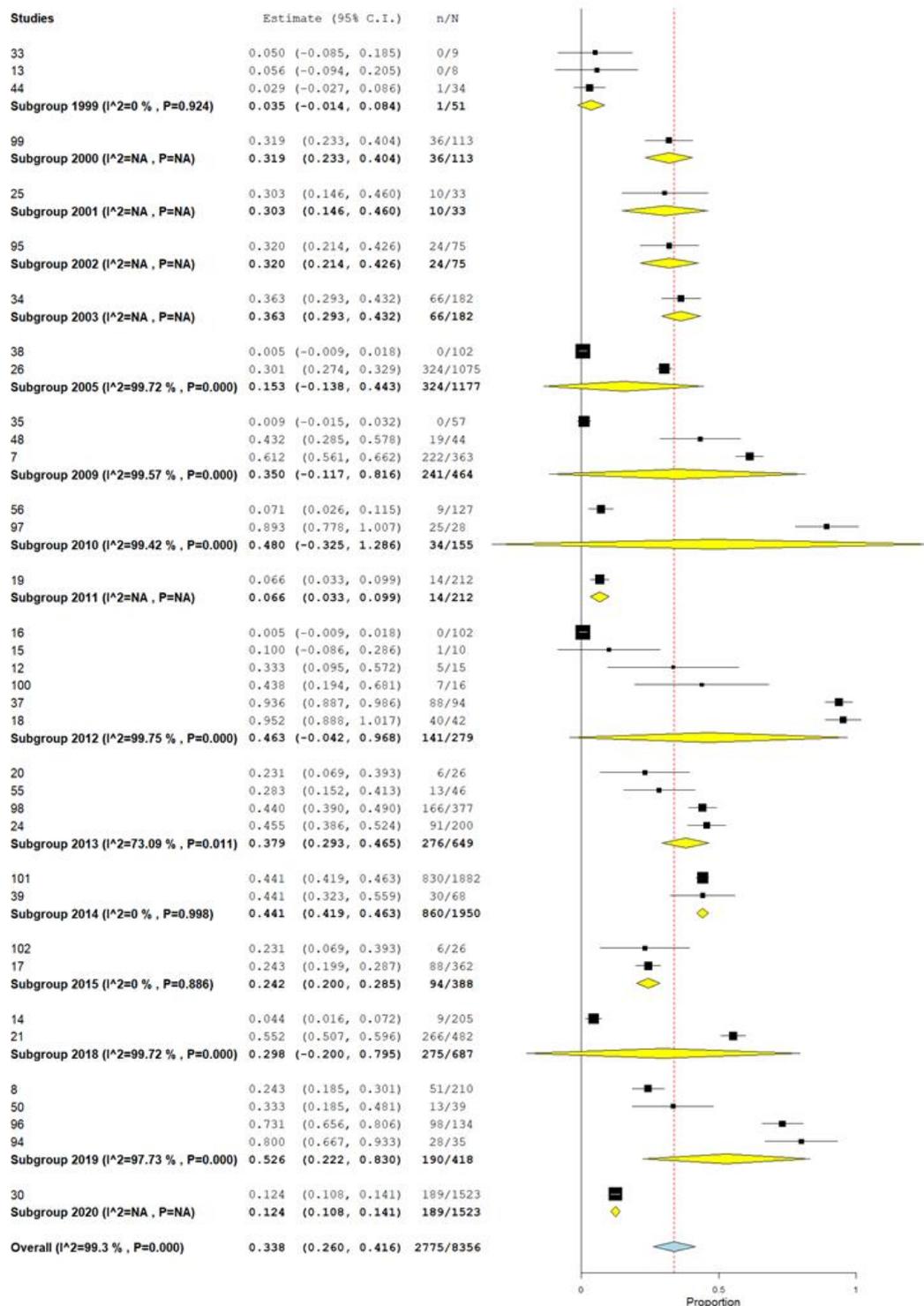
Studies	Estimate (95% C.I.)	n/N
38	0.005 (-0.009, 0.018)	0/102
35	0.009 (-0.015, 0.032)	0/57
44	0.029 (-0.027, 0.086)	1/34
33	0.050 (-0.085, 0.185)	0/9
13	0.056 (-0.094, 0.205)	0/8
15	0.100 (-0.086, 0.286)	1/10
25	0.303 (0.146, 0.460)	10/33
95	0.320 (0.214, 0.426)	24/75
12	0.333 (0.095, 0.572)	5/15
34	0.363 (0.293, 0.432)	66/182
100	0.438 (0.194, 0.681)	7/16
<b>Subgroup Wild cats (I<sup>2</sup>=93.77 %, P=0.000)</b>	<b>0.157 (0.087, 0.227)</b>	<b>114/541</b>
16	0.005 (-0.009, 0.018)	0/102
14	0.044 (0.016, 0.072)	9/205
19	0.066 (0.033, 0.099)	14/212
56	0.071 (0.026, 0.115)	9/127
30	0.124 (0.108, 0.141)	189/1523
20	0.231 (0.069, 0.393)	6/26
102	0.231 (0.069, 0.393)	6/26
8	0.243 (0.185, 0.301)	51/210
17	0.243 (0.199, 0.287)	88/362
55	0.283 (0.152, 0.413)	13/46
26	0.301 (0.274, 0.329)	324/1075
99	0.319 (0.233, 0.404)	36/113
50	0.333 (0.185, 0.481)	13/39
48	0.432 (0.285, 0.578)	19/44
98	0.440 (0.390, 0.490)	166/377
101	0.441 (0.419, 0.463)	830/1882
39	0.441 (0.323, 0.559)	30/68
24	0.455 (0.386, 0.524)	91/200
21	0.552 (0.507, 0.596)	266/482
7	0.612 (0.561, 0.662)	222/363
96	0.731 (0.656, 0.806)	98/134
94	0.800 (0.667, 0.933)	28/35
97	0.893 (0.778, 1.007)	25/28
37	0.936 (0.887, 0.986)	88/94
18	0.952 (0.888, 1.017)	40/42
<b>Subgroup Domestic (I<sup>2</sup>=99.41 %, P=0.000)</b>	<b>0.406 (0.304, 0.508)</b>	<b>2661/7815</b>
<b>Overall (I<sup>2</sup>=99.3 %, P=0.000)</b>	<b>0.338 (0.260, 0.416)</b>	<b>2775/8356</b>



Si bien se observó variación de la prevalencia por años, las diferencias no fueron en general significativas.

En 2019 se alcanzaron los mayores valores, con una prevalencia combinada de 52,6%.

Subgroups	Studies	Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Val	z-Val
Subgroup 2003	1	0.363	0.293	0.432	0.036	NA	NA
Subgroup 2005	2	0.153	-0.138	0.443	0.148	0.303	1.031
Subgroup 2009	3	0.350	-0.117	0.816	0.238	0.142	1.469
Subgroup 2010	2	0.480	-0.325	1.286	0.411	0.243	1.168
Subgroup 2011	1	0.066	0.033	0.099	0.017	NA	NA
Subgroup 2012	6	0.463	-0.042	0.968	0.258	0.073	1.796
Subgroup 2013	4	0.379	0.293	0.465	0.044	< 0.001	8.610
Subgroup 2014	2	0.441	0.419	0.463	0.011	< 0.001	39.224
Subgroup 2015	2	0.242	0.200	0.285	0.022	< 0.001	11.137
Subgroup 2018	2	0.298	-0.200	0.795	0.254	0.241	1.172
Subgroup 2019	4	0.526	0.222	0.830	0.155	< 0.001	3.392
Subgroup 2020	1	0.124	0.108	0.141	0.008	NA	NA



Para la IFA se tuvo una población de 3844 felinos evaluados (N), de los cuales 824 resultaron positivos, resultando en una prevalencia molecular ajustada de 30,9%.

Binary Random-Effects Model

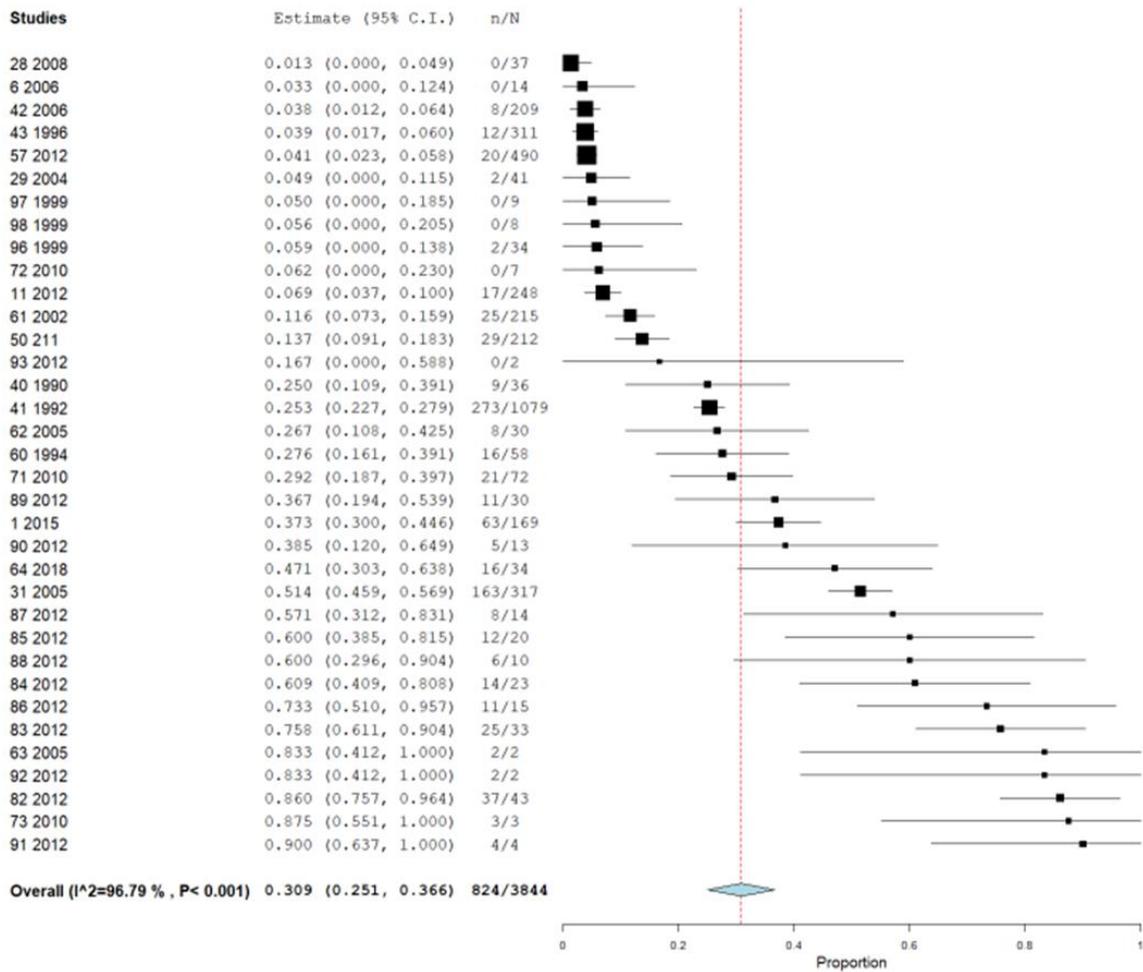
Metric: Proportion

Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Value
0.309	0.251	0.366	0.029	< 0.001

Heterogeneity

tau^2	Q(df=34)	Het. p-Value	I^2
0.024	1059.765	< 0.001	96.792



Se observó una mayor seroprevalencia por IFA en felinos salvajes que domésticos

- Salvajes: 33,6% (IC95% 26,7-40,5)
- Domésticos: 23,3% (IC95% 11,5-35,1)

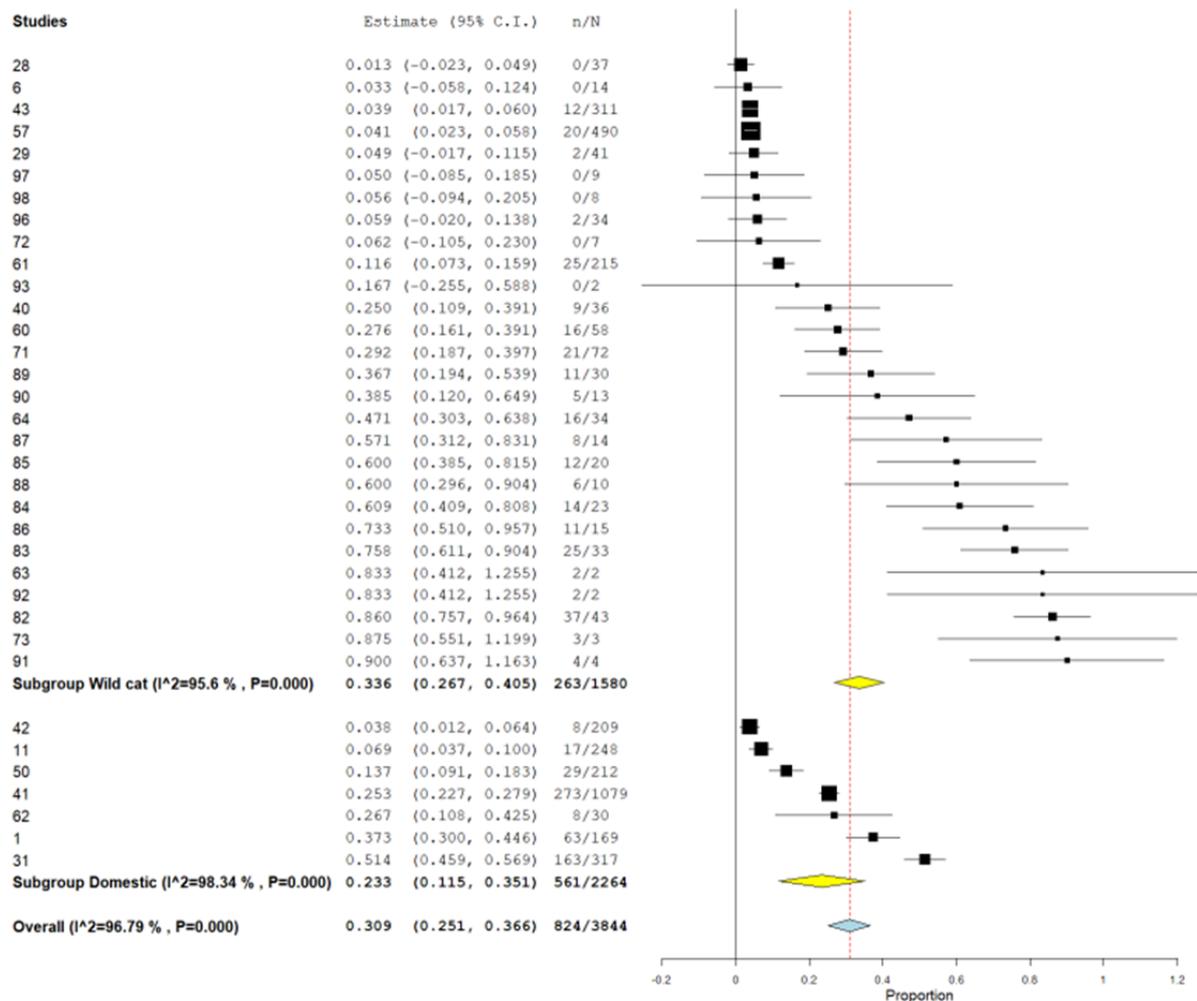
Pero no siendo significativa la diferencia ( $p \geq 0,05$ ).

Model Results

Subgroups	Studies	Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Val	z-Val
Subgroup Wild cat	28	0.336	0.267	0.405	0.035	< 0.001	9.577
Subgroup Domestic	7	0.233	0.115	0.351	0.060	< 0.001	3.881
Overall	35	0.309	0.251	0.366	0.029	< 0.001	10.469

Heterogeneity

Studies	Q (df)	Het. p-Val	I <sup>2</sup>
Subgroup Wild cat	613.768 (27)	< 0.001	95.6 %
Subgroup Domestic	360.432 (6)	< 0.001	98.34 %
Overall	1059.765 (34)	< 0.001	96.79 %



Se observó una mayor seroprevalencia por IFA en felinos de Américas:

- Américas: 46,5% (IC95% 34,1-58,8)
- Europa: 19,5% (IC95% 5,1-33,9)
- Africa: 19,3% (IC95% 4,5-34,2)
- Asia: 15,3% (IC95% 3,0-27,6)

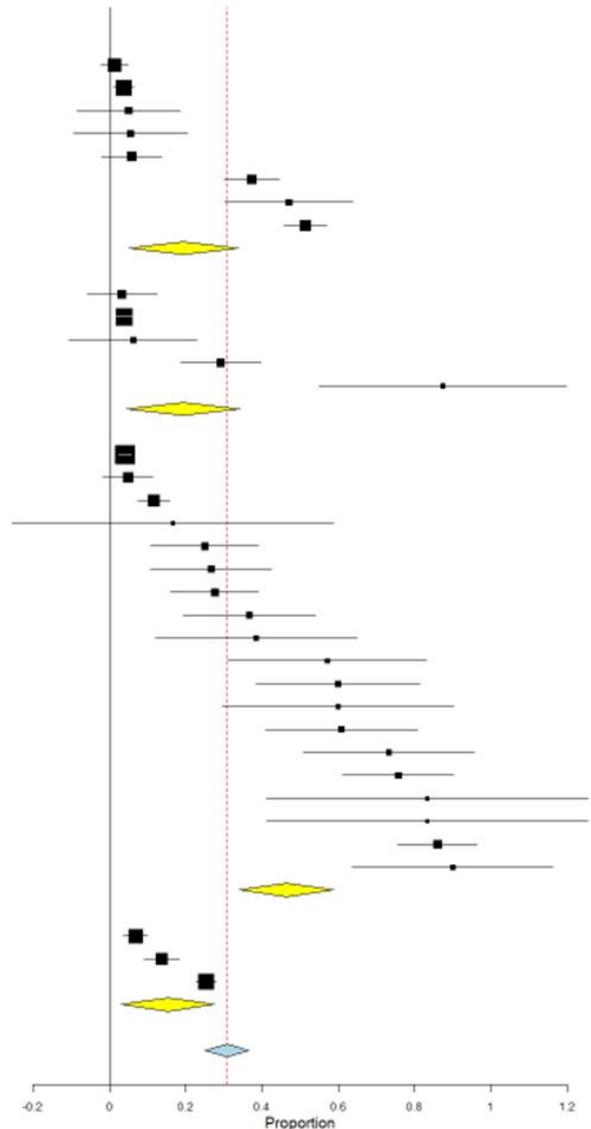
Siendo significativa la diferencia ( $p < 0,05$ ), entre Américas y Europa, y entre Américas y Asia; pero sin diferencias significativas entre Américas y Africa, Europa y Africa, Europa y Asia ( $p \geq 0,05$ ).

Subgroups	Studies	Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Val	z-Val
Subgroup Europe	8	0.195	0.051	0.339	0.074	0.008	2.646
Subgroup Africa	5	0.193	0.045	0.342	0.076	0.011	2.547
Subgroup Americas	19	0.465	0.341	0.588	0.063	< 0.001	7.357
Subgroup Asia	3	0.153	0.030	0.276	0.063	0.015	2.444
Overall	35	0.309	0.251	0.366	0.029	< 0.001	10.469

Heterogeneity

Studies	Q (df)	Het. p-Val	I <sup>2</sup>
Subgroup Europe	334.502 (7)	< 0.001	97.91 %
Subgroup Africa	46.471 (4)	< 0.001	91.39 %
Subgroup Americas	521.114 (18)	< 0.001	96.55 %
Subgroup Asia	81.262 (2)	< 0.001	97.54 %

Studies	Estimate (95% C.I.)	n/N
28	0.013 (-0.023, 0.049)	0/37
42	0.038 (0.012, 0.064)	8/209
97	0.050 (-0.085, 0.185)	0/9
98	0.056 (-0.094, 0.205)	0/8
96	0.059 (-0.020, 0.138)	2/34
1	0.373 (0.300, 0.446)	63/169
64	0.471 (0.303, 0.638)	16/34
31	0.514 (0.459, 0.569)	163/317
<b>Subgroup Europe (I<sup>2</sup>=97.91 % , P=0.000)</b>	<b>0.195 (0.051, 0.339)</b>	<b>252/817</b>
6	0.033 (-0.058, 0.124)	0/14
43	0.039 (0.017, 0.060)	12/311
72	0.062 (-0.105, 0.230)	0/7
71	0.292 (0.187, 0.397)	21/72
73	0.875 (0.551, 1.199)	3/3
<b>Subgroup Africa (I<sup>2</sup>=91.39 % , P=0.000)</b>	<b>0.193 (0.045, 0.342)</b>	<b>36/407</b>
57	0.041 (0.023, 0.058)	20/490
29	0.049 (-0.017, 0.115)	2/41
61	0.116 (0.073, 0.159)	25/215
93	0.167 (-0.255, 0.588)	0/2
40	0.250 (0.109, 0.391)	9/36
62	0.267 (0.108, 0.425)	8/30
60	0.276 (0.161, 0.391)	16/58
89	0.367 (0.194, 0.539)	11/30
90	0.385 (0.120, 0.649)	5/13
87	0.571 (0.312, 0.831)	8/14
85	0.600 (0.385, 0.815)	12/20
88	0.600 (0.296, 0.904)	6/10
84	0.609 (0.409, 0.808)	14/23
86	0.733 (0.510, 0.957)	11/15
83	0.758 (0.611, 0.904)	25/33
63	0.833 (0.412, 1.255)	2/2
92	0.833 (0.412, 1.255)	2/2
82	0.860 (0.757, 0.964)	37/43
91	0.900 (0.637, 1.163)	4/4
<b>Subgroup Americas (I<sup>2</sup>=96.55 % , P=0.000)</b>	<b>0.465 (0.341, 0.588)</b>	<b>217/1081</b>
11	0.069 (0.037, 0.100)	17/248
50	0.137 (0.091, 0.183)	29/212
41	0.253 (0.227, 0.279)	273/1079
<b>Subgroup Asia (I<sup>2</sup>=97.54 % , P=0.000)</b>	<b>0.153 (0.030, 0.276)</b>	<b>319/1539</b>
<b>Overall (I<sup>2</sup>=96.79 % , P=0.000)</b>	<b>0.309 (0.251, 0.366)</b>	<b>824/3844</b>

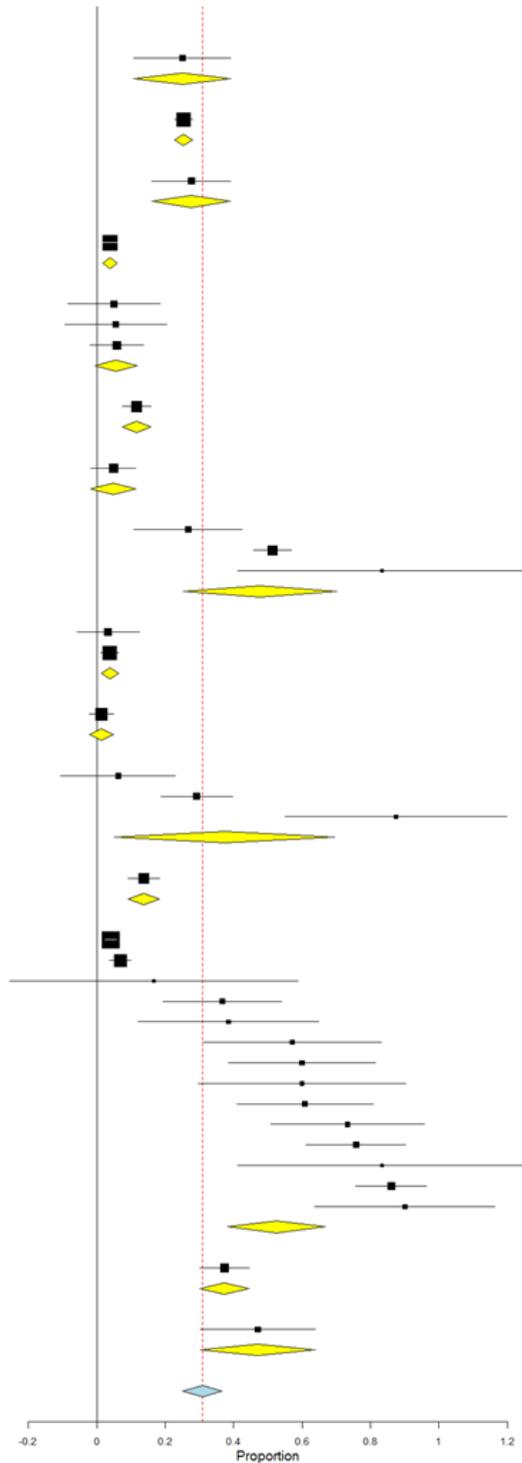


Si bien se observó variación de la prevalencia por años, las diferencias no fueron en general significativas.

En 2012 se alcanzaron los mayores valores, con una prevalencia combinada de 52,5%.

Subgroup 1994	1	0.276	0.161	0.391	0.059	NA	NA
Subgroup 1996	1	0.039	0.017	0.060	0.011	NA	NA
Subgroup 1999	3	0.056	-0.006	0.118	0.032	0.075	1.780
Subgroup 2002	1	0.116	0.073	0.159	0.022	NA	NA
Subgroup 2004	1	0.049	-0.017	0.115	0.034	NA	NA
Subgroup 2005	3	0.477	0.252	0.703	0.115	< 0.001	4.158
Subgroup 2006	2	0.038	0.013	0.063	0.013	0.003	2.971
Subgroup 2008	1	0.013	-0.023	0.049	0.018	NA	NA
Subgroup 2010	3	0.374	0.052	0.695	0.164	0.023	2.276
Subgroup 211	1	0.137	0.091	0.183	0.024	NA	NA
Subgroup 2012	14	0.525	0.382	0.669	0.073	< 0.001	7.177
Subgroup 2015	1	0.373	0.300	0.446	0.037	NA	NA
Subgroup 2018	1	0.471	0.303	0.638	0.086	NA	NA

Studies	Estimate (95% C.I.)	n/N
40	0.250 (0.109, 0.391)	9/36
<b>Subgroup 1990 (I<sup>2</sup>=NA, P=NA)</b>	<b>0.250 (0.109, 0.391)</b>	<b>9/36</b>
41	0.253 (0.227, 0.279)	273/1079
<b>Subgroup 1992 (I<sup>2</sup>=NA, P=NA)</b>	<b>0.253 (0.227, 0.279)</b>	<b>273/1079</b>
60	0.276 (0.161, 0.391)	16/58
<b>Subgroup 1994 (I<sup>2</sup>=NA, P=NA)</b>	<b>0.276 (0.161, 0.391)</b>	<b>16/58</b>
43	0.039 (0.017, 0.060)	12/311
<b>Subgroup 1996 (I<sup>2</sup>=NA, P=NA)</b>	<b>0.039 (0.017, 0.060)</b>	<b>12/311</b>
97	0.050 (-0.085, 0.185)	0/9
98	0.056 (-0.094, 0.205)	0/8
96	0.059 (-0.020, 0.138)	2/34
<b>Subgroup 1999 (I<sup>2</sup>=0%, P=0.994)</b>	<b>0.056 (-0.006, 0.118)</b>	<b>2/51</b>
61	0.116 (0.073, 0.159)	25/215
<b>Subgroup 2002 (I<sup>2</sup>=NA, P=NA)</b>	<b>0.116 (0.073, 0.159)</b>	<b>25/215</b>
29	0.049 (-0.017, 0.115)	2/41
<b>Subgroup 2004 (I<sup>2</sup>=NA, P=NA)</b>	<b>0.049 (-0.017, 0.115)</b>	<b>2/41</b>
62	0.267 (0.108, 0.425)	8/30
31	0.514 (0.459, 0.569)	163/317
63	0.833 (0.412, 1.255)	2/2
<b>Subgroup 2005 (I<sup>2</sup>=81.7%, P=0.004)</b>	<b>0.477 (0.252, 0.703)</b>	<b>173/349</b>
6	0.033 (-0.058, 0.124)	0/14
42	0.038 (0.012, 0.064)	8/209
<b>Subgroup 2006 (I<sup>2</sup>=0%, P=0.918)</b>	<b>0.038 (0.013, 0.063)</b>	<b>8/223</b>
28	0.013 (-0.023, 0.049)	0/37
<b>Subgroup 2008 (I<sup>2</sup>=NA, P=NA)</b>	<b>0.013 (-0.023, 0.049)</b>	<b>0/37</b>
72	0.062 (-0.105, 0.230)	0/7
71	0.292 (0.187, 0.397)	21/72
73	0.875 (0.551, 1.199)	3/3
<b>Subgroup 2010 (I<sup>2</sup>=89.7%, P=0.000)</b>	<b>0.374 (0.052, 0.695)</b>	<b>24/82</b>
50	0.137 (0.091, 0.183)	29/212
<b>Subgroup 211 (I<sup>2</sup>=NA, P=NA)</b>	<b>0.137 (0.091, 0.183)</b>	<b>29/212</b>
57	0.041 (0.023, 0.058)	20/490
11	0.069 (0.037, 0.100)	17/248
93	0.167 (-0.255, 0.588)	0/2
89	0.367 (0.194, 0.539)	11/30
90	0.385 (0.120, 0.649)	5/13
87	0.571 (0.312, 0.831)	8/14
85	0.600 (0.385, 0.815)	12/20
88	0.600 (0.296, 0.904)	6/10
84	0.609 (0.409, 0.808)	14/23
86	0.733 (0.510, 0.957)	11/15
83	0.758 (0.611, 0.904)	25/33
92	0.833 (0.412, 1.255)	2/2
82	0.860 (0.757, 0.964)	37/43
91	0.900 (0.637, 1.163)	4/4
<b>Subgroup 2012 (I<sup>2</sup>=97.35%, P=0.000)</b>	<b>0.525 (0.382, 0.669)</b>	<b>172/947</b>
1	0.373 (0.300, 0.446)	63/169
<b>Subgroup 2015 (I<sup>2</sup>=NA, P=NA)</b>	<b>0.373 (0.300, 0.446)</b>	<b>63/169</b>
64	0.471 (0.303, 0.638)	16/34
<b>Subgroup 2018 (I<sup>2</sup>=NA, P=NA)</b>	<b>0.471 (0.303, 0.638)</b>	<b>16/34</b>
<b>Overall (I<sup>2</sup>=96.79%, P=0.000)</b>	<b>0.309 (0.251, 0.366)</b>	<b>824/3844</b>



Para la IFI se tuvo una población de 21.770 felinos evaluados (N), de los cuales 7452 resultaron positivos, resultando en una prevalencia molecular ajustada de 27%.

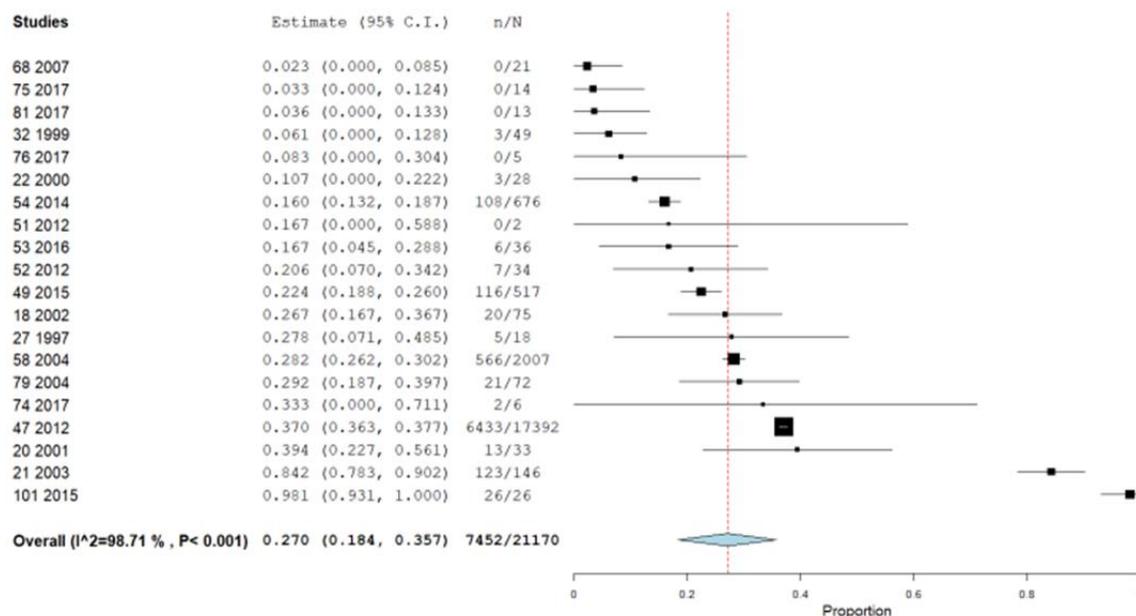
Metric: Proportion

Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Value
0.270	0.184	0.357	0.044	< 0.001

Heterogeneity

tau^2	Q(df=19)	Het. p-Value	I^2
0.034	1468.704	< 0.001	98.706



Para la ELISA se tuvo una población de 2764 felinos evaluados (N), de los cuales 594 resultaron positivos, resultando en una prevalencia molecular ajustada de 18,1%.

Binary Random-Effects Model

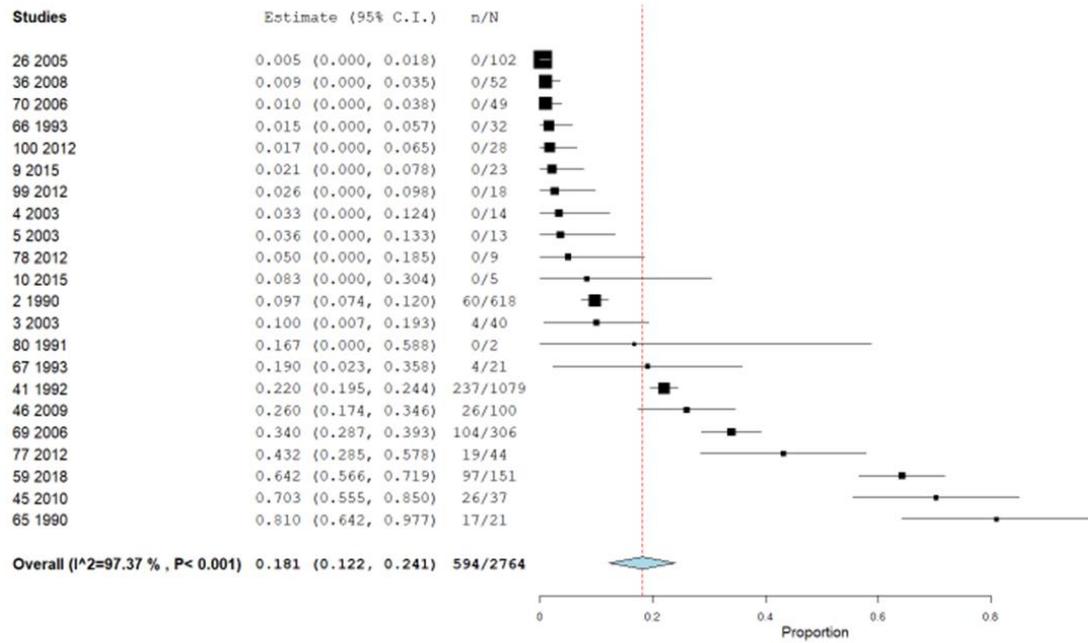
Metric: Proportion

Model Results

Estimate	Lower bound	Upper bound	Std. error	p-Value
0.181	0.122	0.241	0.030	< 0.001

Heterogeneity

tau^2	Q(df=21)	Het. p-Value	I^2
0.017	797.247	< 0.001	97.366



## Discusión

Pese al gran impacto que históricamente han tenido los coronavirus en diferentes especies de felinos en el mundo, tanto domésticos como salvajes, y la reciente aparición del SARS-CoV-2 que infecta tanto a felinos domésticos como salvajes en cautiverios; existe una considerable ausencia de revisiones sistemáticas y meta-análisis que den cuenta de la frecuencia de infección por coronavirus felinos, como el FIP y el FECV, así como su variación de acuerdo a diferentes factores (6, 7).

Los coronavirus continúan siendo virus ARN de gran importancia en la salud humana y animal. En el caso particular de los alfavirus, representan una considerable epidemiología desde punto de vista etiológico, en las infecciones en felinos, tanto domésticos como salvajes, en todo el mundo.

Este estudio muestra una alta seroprevalencia, en un rango de 18 a 30% de acuerdo a la técnica serológica empleada (más alta con IFA), que muestra que 1 de cada 3 felinos han estado expuestos a coronavirus felinos.

Siendo mayor ello en felinos salvajes que domésticos (pero sin diferencias significativas). Con variaciones geográficas significativas, siendo mayor en nuestro continente.

Más aún la infección activa, demostrada por PCR, se observó en más de un tercio de los animales evaluados. Siendo significativamente mayor en felinos domésticos, que salvajes, posible indicando la importancia de la transmisión cruzada entre múltiples felinos en contacto. Asia, es el continente con la mayor y más significativa prevalencia.

Se demuestra una significativa circulación de coronavirus felinos en diferentes contextos, mayor que la observada y reportada para otros agentes infecciosos en felinos. Los coronavirus felinos representan un considerable problema de salud para las poblaciones de felinos tanto domésticas como salvajes.

Se requieren más estudios, especialmente aquellos destinados a mejorar su diagnóstico, tratamiento y prevención, incluyendo el tema de vacunas eficaces, seguras y efectivas contra el FIPV y FCoV.

## Bibliografía

1. Bonilla-Aldana DK, Ruiz-Saenz J, Martinez-Gutierrez M, Tiwari R, Dhama K, Jaimes JA, et al. Concerns on the emerging research of sars-cov-2 on felines: Could they be significant hosts/reservoirs? *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2020;14(1):703-8.
2. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Gallego-Valencia V, Gómez-DeLaRosa SH, López-Echeverri C, Peña-Verjan NM, et al. Toxocariasis in Colombia: More Than Neglected. *Current Tropical Medicine Reports*. 2020;7(1):17-24.
3. Stranieri A, Probo M, Pisu MC, Fioletti A, Meazzi S, Gelain ME, et al. Preliminary investigation on feline coronavirus presence in the reproductive tract of the tom cat as a potential route of viral transmission. *J Feline Med Surg*. 2020;22(2):178-85.
4. Addie D, Houe L, Maitland K, Passantino G, Decaro N. Effect of cat litters on feline coronavirus infection of cell culture and cats. *J Feline Med Surg*. 2020;22(4):350-7.
5. Perera KD, Rathnayake AD, Liu H, Pedersen NC, Groutas WC, Chang KO, et al. Characterization of amino acid substitutions in feline coronavirus 3C-like protease from a cat with feline infectious peritonitis treated with a protease inhibitor. *Vet Microbiol*. 2019;237:108398.
6. Felten S, Klein-Richers U, Hofmann-Lehmann R, Bergmann M, Unterer S, Leutenegger CM, et al. Correlation of Feline Coronavirus Shedding in Feces with Coronavirus Antibody Titer. *Pathogens*. 2020;9(8).
7. Tanaka Y, Sato Y, Sasaki T. Feline coronavirus replication is affected by both cyclophilin A and cyclophilin B. *J Gen Virol*. 2017;98(2):190-200.
8. Myrrha LW, Silva FM, Peternelli EF, Junior AS, Resende M, de Almeida MR. The paradox of feline coronavirus pathogenesis: a review. *Adv Virol*. 2011;2011:109849.
9. Rodriguez-Morales AJ, Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Bonilla-Aldana DK. Susceptibility of felids to coronaviruses. *Vet Rec*. 2020;186(17):e21.
10. Emmeler L, Felten S, Matiasek K, Balzer HJ, Pantchev N, Leutenegger C, et al. Feline coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg*. 2020;22(8):791-9.
11. Shigemoto J, Muraoka Y, Wise AG, Kiupel M, Maes RK, Torisu S. Two Cases of Systemic Coronavirus-Associated Disease Resembling Feline Infectious Peritonitis in Domestic Ferrets in Japan. *J Exot Pet Med*. 2014;23(2):196-200.
12. Doenges SJ, Weber K, Dorsch R, Fux R, Fischer A, Matiasek LA, et al. Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. *J Feline Med Surg*. 2016;18(2):104-9.
13. Sangl L, Matiasek K, Felten S, Grundl S, Bergmann M, Balzer HJ, et al. Detection of feline coronavirus mutations in paraffin-embedded tissues in cats with feline infectious peritonitis and controls. *J Feline Med Surg*. 2019;21(2):133-42.
14. Gunther S, Felten S, Wess G, Hartmann K, Weber K. Detection of feline Coronavirus in effusions of cats with and without feline infectious peritonitis using loop-mediated isothermal amplification. *J Virol Methods*. 2018;256:32-6.
15. Felten S, Weider K, Doenges S, Gruendl S, Matiasek K, Hermanns W, et al. Detection of feline coronavirus spike gene mutations as a tool to diagnose feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg*. 2017;19(4):321-35.
16. Pearson M, LaVoy A, Evans S, Vilander A, Webb C, Graham B, et al. Mucosal Immune Response to Feline Enteric Coronavirus Infection. *Viruses*. 2019;11(10).
17. Felten S, Leutenegger CM, Balzer HJ, Pantchev N, Matiasek K, Wess G, et al. Sensitivity and specificity of a real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction detecting feline coronavirus mutations in effusion and serum/plasma of cats to diagnose feline infectious peritonitis. *BMC Vet Res*. 2017;13(1):228.
18. Licitra BN, Millet JK, Regan AD, Hamilton BS, Rinaldi VD, Duhamel GE, et al. Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(7):1066-73.
19. Sharif S, Arshad SS, Hair-Bejo M, Omar AR, Zeenathul NA, Alazawy A. Diagnostic methods for feline coronavirus: a review. *Vet Med Int*. 2010;2010.

20. Takano T, Endoh M, Fukatsu H, Sakurada H, Doki T, Hohdatsu T. The cholesterol transport inhibitor U18666A inhibits type I feline coronavirus infection. *Antiviral Res.* 2017;145:96-102.