

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA**  
**ANTONIO NARRO**  
**UNIDAD LAGUNA**  
**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**Hepatitis infecciosa canina**

**POR**

**ARTURO ESQUIVEL ZAMORA**

**MONOGRAFÍA**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARA**

**OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**TORREÓN COAHUILA**

**ENERO DE 2017**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

Hepatitis infecciosa canina

POR

ARTURO ESQUIVEL ZAMORA

MONOGRAFÍA

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO EXAMINADOR  
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR

PRESIDENTE:

  
M.C. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

VOCAL:

  
M.V.Z. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO

VOCAL:

  
M.V.Z. JESÚS ALFONSO AMAYA GONZÁLEZ

VOCAL SUPLENTE:

  
M.V.Z. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

  
M.C. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ  
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



División  
Regional de Ciencias Animal

TORREÓN, COAHUILA

ENERO DE 2017

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO**

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL CIENCIA ANIMAL**

**Hepatitis infecciosa canina**

**POR**

**ARTURO ESQUIVEL ZAMORA**

**MONOGRAFÍA**

**QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE ASESORÍA COMO  
REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOTECNISTA**

**APROBADA POR**

**ASESOR PRINCIPAL:**

  
**M.C. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS**

  
**M.C. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ**  
**COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal**

**TORREÓN, COAHUILA**

**ENERO DE 2017**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, Arturo Esquivel Miranda y Ma. de La Luz Zamora Valles por haberme dado la vida y darme su apoyo incondicional ante cualquier momento para lograr convertirme en un profesionista.

A mis hermanos, Claudia Yared Esquivel Zamora y Jesús Daniel Esquivel Zamora por ser parte de mi familia y darme su cariño y tener fe siempre en mí.

A mis tíos, Juan Carlos Lugo Zamora y Felicitas Zamora Valles por guiarme y ayudarme en mi formación como profesionista.

A mi abuela, Pilar Miranda Samaniego que siempre estuvo al pendiente de mis necesidades y me ayudo para que no me faltara nada.

A mi alma mater por darme un lugar dentro de ella y darme una formación como profesionista.

A Daniela Reyes Caldera, por ser una persona especial en mi vida y permanecer a mi lado en todo momento sin importar la situación.

Al M.V.Z., Francisco Javier Sandoval Elías por apoyarme como asesor y ayudarme a concluir este trabajo.

A todos los médicos veterinarios que fueron maestros míos durante mi carrera por compartirme sus conocimientos y experiencias que fueron indispensables para mi formación como profesionista.

## **DEDICATORIAS**

A mis padres, Arturo Esquivel Miranda y Ma. de La Luz Zamora Valles porque sin su apoyo y su sacrificio yo no hubiera podido lograr nada de lo que hoy soy.

A mis hermanos, Claudia Yared Esquivel Zamora y Jesús Daniel Esquivel Zamora, a quienes amo y quiero que igual que yo logren sus propósitos.

A mis tíos, Juan Carlos Lugo García y Felicitas Zamora Valles a quien quiero y sin su ayuda no lo hubiera logrado.

A mi novia, Daniela Reyes Caldera a quien amo y nunca me dejo renunciar y siempre me ayudo a seguir adelante sin importar el obstáculo que se presentara.

A mi abuela, Pilar Miranda Samaniego por estar siempre al pendiente de mí y desearme éxito en mi vida personal y profesional.

A toda mi familia, por sus consejos, apoyos, comentarios, a todos y cada uno de ellos por estar siempre para mí.

A mi alma mater, a quien le debo todo lo que hoy soy.

## RESUMEN

Hepatitis infecciosa canina (HIC) es una enfermedad altamente contagiosa y de amplia distribución mundial a menudo fatal que puede afectar a caninos domésticos y salvajes, es causada por un adenovirus canino tipo 1 (AVC-1), fue descrita por primera vez en zorros, mediante pruebas se descubrió que el agente causal era un virus, y se podía transmitir con facilidad a los perros, Carl Sven Rubarth propuso el nombre de hepatitis infecciosa canina y estableció el agente causal de la enfermedad. La enfermedad se caracteriza principalmente por la generación de lesiones endoteliales a causa de la predilección del virus hacia estos tejidos y a la formación de complejos inmunes a causa de la respuesta de anticuerpos, afectando una gran cantidad de órganos, dando como resultado una amplia variedad de signos, lesiones y trastornos vasculares responsables de la aparición de varios cuadros clínicos que dificultan el diagnóstico debido a esto es una enfermedad pobremente diagnosticada, al no existir un tratamiento específico la medicina preventiva sigue siendo el método más eficaz para evitarla.

**Palabras clave:** Hepatitis, Adenovirus canino, complejos inmunes, lesiones endoteliales

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b><i>i</i></b>
<b>DEDICATORIAS</b>	<b><i>ii</i></b>
<b>RESUMEN</b>	<b><i>iii</i></b>
<b>ÍNDICE</b>	<b><i>iv</i></b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. REVISIÓN DE LITERATURA</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Anatomía del Hígado</b>	<b>3</b>
2.1.1. Sistema Biliar	3
<b>2.2. Histología del Hígado</b>	<b>4</b>
2.2.1. Hepatocito	4
2.2.2. Vesícula biliar	4
<b>2.3. Fisiología del Hígado</b>	<b>5</b>
2.3.1. Secreción Biliar.	5
2.3.2. Metabolismo.	6
2.3.3. Hemostasia	6
<b>2.4. Hepatitis Infecciosa Canina (HIC)</b>	<b>7</b>
<b>2.5. Sinonimias</b>	<b>9</b>
<b>2.6. Epizootiología de HIC</b>	<b>10</b>

<b>2.7. Distribución</b>	<b>12</b>
<b>2.8. Patogénesis</b>	<b>13</b>
<b>2.9 Signos Clínicos</b>	<b>21</b>
<b>2.10 Lesiones</b>	<b>27</b>
2.10.1. Lesiones Macroscópicas	27
2.10.2. Lesiones Microscópicas (histopatológicas)	30
<b>2.11. Prevención</b>	<b>34</b>
<b>2.12. Tratamiento</b>	<b>37</b>
<b>2.13. Diagnóstico Diferencial</b>	<b>40</b>
<b>2.14. Métodos Diagnósticos de HIC</b>	<b>41</b>
<b>III. CONCLUSIONES.</b>	<b>47</b>
<b>IV. LITERATURA CITADA.</b>	<b>48</b>



## I. INTRODUCCIÓN

La hepatitis infecciosa canina es una enfermedad infectocontagiosa de amplia distribución mundial que afecta principalmente perros domésticos, pero también puede afectar a especies salvajes. La enfermedad es causada por el adenovirus canino tipo 1, un virus altamente resistente al medio ambiente y a muchos desinfectantes. El virus puede provocar la enfermedad en animales de todas las edades, pero es más común en animales jóvenes y animales no vacunados.

La forma de infección es mediante el contacto directo o la ingesta de heces, orina o saliva de perros infectados, aunque también puede ser mediante fómites. El virus tiene tropismo por tejido endotelial y los hepatocitos, el virus infecta primero el tejido linfático localizado alrededor de la cabeza, antes de pasar a otros órganos en especial al hígado, riñones y ojos donde es más común encontrarlo y aislarlo.

La enfermedad como tal presenta una gran variedad de signos clínicos y depende de la forma de presentación de la enfermedad que puede ser hiperaguda, aguda, subaguda o moderada y crónica o subclínica, los signos que se observan con más frecuencia son la muerte súbita del animal o gastrointestinales. Las lesiones se caracterizan por el daño endotelial vascular y lesiones plurifocales de necrosis hepática que causa el virus e histopatológicamente por los cuerpos de inclusión intracelular que ocasiona el virus. El diagnóstico en base a la anamnesis lo hace complicado debido a su amplia gama de signos clínicos, el diagnóstico

puede confirmarse mediante test serológicos, aislamiento y observación del virus. No existe un tratamiento específico, este va encaminado a los problemas secundarios que se presentan con la enfermedad. Aunque hoy en día no es muy diagnosticada esta enfermedad debido a la eficacia de la vacunación, la hepatitis infecciosa canina es una enfermedad poco considerada dentro el diagnostico debido al amplio cuadro de signos y lesiones que presenta y frecuentemente causa la muerte súbita en el perro.

## II. REVISIÓN DE LITERATURA

### 2.1. Anatomía del Hígado

El hígado está situado en la porción intratorácica de la cavidad abdominal, inmediatamente detrás del diafragma. Es la glándula de mayor tamaño del cuerpo. (König y Liebich, 2001).

Se divide en cinco lóbulos principales mediante fisuras que convergen a la fisura portal. El lóbulo lateral izquierdo es el mayor y tiene un contorno oval. El lóbulo medial izquierdo es muy pequeño y prismático. El lóbulo medial derecho es el segundo en tamaño y presenta un lóbulo cuadrado. El lóbulo lateral derecho es el tercero en tamaño y tiene un contorno oval. En su superficie visceral está el lóbulo caudado, formado por dos partes, a la derecha la apófisis caudada y a la izquierda la papilar (Sisson y Grossman, 2002).

#### 2.1.1. Sistema Biliar

El sistema biliar está compuesto por las células hepáticas (o hepatocitos) en su calidad de células secretoras exocrinas solamente y los conductos excretores del hígado. Que conducen la secreción de esas células hacia el duodeno. Debido a que la secreción exocrina del hígado se llama bilis. Los conductos excretores que la transportan llevan el nombre de conductos biliares (Hib e Ishii de Sato, 2001).

La bilis no ingresa directamente en el duodeno, ya que a medida que se produce se desvía hacia la vesícula biliar, donde se concentra y almacena. Cuando es requerida para ayudar a digerir el quimo, la bilis abandona la vesícula biliar y se vuelca masivamente en el duodeno, (Hib e Ishii de Sato, 2001).

La vesícula biliar está situada en la cara visceral del hígado. Contiene la bilis, que se excreta hacia el duodeno cuando es necesario, a través del conducto cístico y el colédoco, (König y Liebich, 2011).

La vesícula asienta en la fosa vesicae felleae, entre las dos partes del lóbulo medial derecho; usualmente no alcanza el borde ventral del hígado (Sisson y Grossman).

## **2.2. Histología del Hígado**

El hígado es una gran glándula lobulada. Cada lóbulo está cubierto por un mesotelio, debajo del cual hay una capa delgada de tejido conectivo, la capsula de Glisson. Cada lóbulo está dividido en numerosos lobulillos clásicos constituidos por sinusoides y placas de células parenquimatosas, los hepatocitos. Estos últimos se organizan radialmente alrededor de una vena central. Las áreas donde se reúnen tres o más lobulillos se denominan espacios portales cada uno de los cuales contiene una o más ramas de la vena porta y de la arteria hepática y uno o más conductillos biliares y vasos linfáticos. Estos componentes están sostenidos por una trama de tejido conectivo (Bacha y Bacha, 2001).

Los lóbulos hepáticos poseen un hilio común por donde el tejido conectivo de la capsula de Glisson ingresa en la glándula y da lugar a tabiques de distintos órdenes, a través de los cuales corren conductos biliares, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y los nervios intrahepáticos. Los tabiques más delgados dividen el tejido glandular en cientos de miles de lobulillos hepáticos, que son las estructuras funcionales básicas del hígado, (Hib e Ishii de Sato, 2001).

### **2.2.1. Hepatocito**

Son células poliédricas, generalmente de seis caras, dos de las cuales miran hacia los espacios de Disse. Por las otras cuatro se unen con los hepatocitos linderos, lo que hace que se formen las trabéculas de Remak. Los hepatocitos poseen un núcleo esférico, aunque es frecuente encontrar hepatocitos con dos o más núcleos poliploides (Hib e Ishii de Sato, 2001).

### **2.2.2. Vesícula biliar**

La vesícula biliar es un saco de forma ovoidea, que concentra y almacena la bilis. Esta entra gradualmente en la vesícula por un tubo corto denominado

conducto cístico, y cuando es requerida en la luz intestinal, sale por el conducto cístico en dirección del duodeno. La vesícula consta de cuatro capas: la mucosa, la muscular, la peri muscular y la serosa (Hib e Ishii de Sato, 2001).

### **2.3. Fisiología del Hígado**

El hígado participa en gran cantidad de funciones metabólicas en las que destacan: formación y secreción de bilis, formación y almacenamiento de glucógeno, desaminación de aminoácidos y formación de urea, síntesis de ácidos grasos, oxidación y fosforilación de grasas, almacenamiento de vitaminas y minerales, destoxificación de purinas, porfirinas y amoniaco, destrucción de eritrocitos viejos o defectuosos, síntesis de proteínas plasmáticas, destrucción de esteroides, formación de protrombina y factores de coagulación (Trigo, 1998).

A causa de sus numerosas funciones de importancia vital, con frecuencia se lo considera el “laboratorio central del organismo”. El hígado lleva a cabo actividades fundamentales como órgano metabólico más importante en el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas, así como en la eliminación de sustancias nocivas del cuerpo. La más evidente es la formación de la bilis. Los ácidos biliares tienen a su cargo la emulsión de las grasas en el intestino. La bilis se acumula en la vesícula biliar, donde se espesa y según las necesidades es liberada en el duodeno (König y Liebich, 2011).

Una de las funciones del hígado es la de glándula secretora del sistema digestivo. Su secreción, la bilis, desempeña un papel importante en la digestión de las grasas. La bilis contiene fosfolípidos y colesterol en solución acuosa por la acción detergente de los ácidos biliares (Cunningham y Klein, 2013).

#### **2.3.1. Secreción Biliar.**

La bilis, principal vía de eliminación del colesterol, es una solución isotónica, formada por ácidos, sales y pigmentos biliares, así como de colesterol,

fosfolípidos, electrolitos inorgánicos, mucina, múltiples metabolitos y agua (da Silveira y Filho, 2016).

Los hepatocitos sintetizan ácidos biliares a partir del colesterol. La función de los ácidos biliares es emulsionar los lípidos de la dieta y solubilizar los productos de la digestión de las grasas (Cunningham y Klein, 2013).

### 2.3.2. Metabolismo.

El hígado es un gran depósito de células, con capacidad de reacción química, que realizan un metabolismo intenso, puesto que los sistemas metabólicos comparten sustratos y energía y, además, en este órgano se procesan y se sintetizan numerosas sustancias transportadas a otras regiones del organismo que cumplen miles de funciones metabólicas diferentes. Por todo ello gran parte de la disciplina bioquímica se ocupa de las reacciones metabólicas del hígado (Guyton y Hall, 2011).

Los hepatocitos realizan varias funciones metabólicas. Los productos que resultan de estas funciones se vuelcan en la sangre de los sinusoides a medida que se forman, a excepción de algunos que almacenan temporalmente los hepatocitos y salen hacia los sinusoides cuando el organismo lo necesita (Hib e Ishi de Sato, 2001).

El hígado lleva a cabo el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, además de otras funciones metabólicas como depósito de vitaminas y hierro, también participa en la eliminación de sustancias tóxicas para el organismo (Guyton y Hall, 2011).

### 2.3.3. Hemostasia

El hígado es el responsable de la síntesis, activación y aclaramiento de los diversos factores de coagulación, de sus inhibidores y de fibrinólisis. La hemostasia primaria depende del número y de la función plaquetaria, en cuanto que la

coagulación depende de la activación de factores y de la presencia de plaquetas activadas (da Silveira y Filho, 2016).

El hígado sintetiza la mayoría de los factores de coagulación, con producción exclusiva del fibrinógeno (factor I), protrombina (factor II) y factores V, VII, IX y X. En la insuficiencia hepática la disminución de estos factores acarrea coagulopatía. El hígado también sintetiza una pequeña fracción del factor VIII. Los factores II, VII, IX y X son glicoproteínas cuya síntesis es dependiente de la absorción de vitamina K, encontrándose disminuidos en presencia de colestasis (da Silveira y Filho, 2016).

#### **2.4. Hepatitis Infecciosa Canina (HIC)**

Hepatitis infecciosa canina (HIC) también conocida como enfermedad de Rubarth o hepatitis contagiosa canis es una enfermedad altamente contagiosa a menudo fatal en los perros y carnívoros salvajes causada por un *adenovirus canino tipo 1* (AVC-1). Los signos clínicos fueron observados por primera vez en criaderos de zorros rojos (*Vulpes vulpes*), y la enfermedad fue llamada encefalitis epizootica del zorro debido a los desórdenes neurológicos observados en animales afectados. HIC fue reportada pocos años después en perros y basado en el similar curso clínico y patológico, Rubarth sugirió un común agente etiológico entre las dos enfermedades, el agente etiológico adenovirus canino (AVC) (Gavier-Widen *et al.*, 2012).

El AVC-1, es el causante de la enfermedad conocida como *hepatitis infecciosa canina*, que puede causar una infección hepática letal en cachorros de la familia *Canidae* y *Ursidae*. La enfermedad se caracteriza clínicamente por su rápida progresión fatal (Park *et al.*, 2007).

Manifiesta signos de apatía con una evolución muy rápida, en múltiples casos se manifiesta con signos gastrointestinales y ocasionalmente trastornos respiratorios. Esta infección es caracterizada por la degeneración del endotelio vascular y las lesiones plurifocales de necrosis hepática y la presencia de cuerpos

de inclusión intranucleares basofílicos en las células del hígado, además del endotelio del glomérulo renal (Assaf *et al.*, 1985).

La enfermedad se caracteriza por fiebre, la cual llega a ser de 40°C, apatía, anorexia, dolor abdominal, vómito y diarrea. Los perros pueden desarrollar bronconeumonía, conjuntivitis, fotofobia, y una opacidad transitoria de la córnea u “ojo azul”, la cual puede ocurrir después de la recuperación clínica como resultado de uveítis anterior y edema corneal (Pratelli *et al.*, 2001).

Ocurre en perros de todas las edades, pero es de importancia primaria en los meses tempranos de vida. La mayoría de los perros infectados en su vida temprana se debe al alto rango de exposición. La leucopenia severa y la disfunción hepática, debido al daño usualmente resultan en los casos más severos de esta enfermedad viral (Dieter, 1960).

HIC es ahora poco común en poblaciones vacunadas. Sin embargo se ha observado con más frecuencia en poblaciones carentes de vacunas, especialmente en cachorros menores al año de edad. Los signos clínicos de la infección por AVC-1 sin complicaciones duran de cinco a siete días, con una rápida recuperación, sin embargo, estos pueden ser más duraderos con infecciones concurrentes como el virus del distemper canino (VDC), o raramente en animales que desarrollen hepatitis activa crónica. HIC puede ocurrir de manera esporádica, la enfermedad ha sido bien controlada desde 1950 cuando las vacunas de virus atenuado se pusieron a disposición (Pratelli *et al.*, 2001).

Se trata de una enfermedad vírica contagiosa, cuyo cuadro clínico es parecido al del moquillo, pero que cursa con alteraciones hepáticas y renales, estas últimas transitorias, el agente etiológico es un adenovirus. Los síntomas de la enfermedad son principalmente la consecuencia de la acción del virus (Christoph, 1981).

Hepatitis infecciosa canina fue descrita primero bajo el nombre de hepatitis contagiosa canis por Rubarth en 1947, esta es una enfermedad aguda en los perros caracterizada por una intensa necrosis centrolubular, congestión, y edema del hígado, edema de la vesícula biliar, hemorragias dispersas, y ocasionalmente



ictericia, esta enfermedad es de inicio súbito con un curso corto y un rango de mortalidad apreciable (Coffin *et al.*, 1953).

La causa más definida de hepatitis aguda es la hepatitis infecciosa canina debida al adenovirus canino tipo 1, el cual puede causar una enfermedad multi-sistémica involucrando el hígado, riñón, cerebro y otros órganos. En el Hígado la infección resulta en una severa necrosis centrilobular con o sin inflamación (Boomkens *et al.*, 2004).

El AVC-1, también conocido como virus de hepatitis infecciosa canina (VHIC), ha causado mortalidad en caninos domésticos y mamíferos salvajes de las familias, canidae, mustelidae, y ursidae (Gerhold *et al.*, 2007).

La enfermedad fue originalmente descrita en 1947 por Rubarth, quien estableció el agente etiológico viral y demostró los hallazgos patológicos en perros que murieron a causa de la enfermedad, es una infección aguda de perros jóvenes (Gocke, 1967; Wigton *et al.*, 1976).

La hepatitis infecciosa canina es una enfermedad contagiosa que afecta a los perros y que presenta una distribución mundial; su sintomatología puede variar desde fiebre ligera a congestión de las membranas mucosas y depresión grave, leucopenia importante y prolongación del tiempo de coagulación. También se ha observado en los zorros, lobos, coyotes y osos. Pueden infectarse sin desarrollar la forma clínica de la enfermedad otros carnívoros (Kahn *et al.*, 2007).

Muchas infecciones pueden ser subclínicas, pero en perros no vacunados puede resultar en una severa enfermedad sistémica que involucra primariamente al hígado (Hagan *et al.*, 1988).

La forma hepática en perros es la forma clásica de HIC y originalmente fue muy diseminada (Hagan *et al.*, 1988).

## **2.5. Sinonimias**

HIC también es reconocida como la enfermedad de Rubarth, después de que Carl Sven Rubarth, un veterinario quien describió la enfermedad a finales de 1940 (Gavier-Widen *et al.*, 2012).

Enfermedad de Rubarth, encefalitis del zorro, encefalitis enzootica del zorro, distemper del zorro, hepatitis contagiosa canis, encefalitis infecciosa vulpis, endotelitis canina, infección por adenovirus canino tipo 1, HIC.

## 2.6. Epizootiología de HIC

Hepatitis infecciosa canina HIC es una enfermedad no comúnmente reconocida en los perros causada por un adenovirus canino tipo 1 (CAV-1), un virus no envuelto, icosaédrico de doble cadena de ADN rodeado por una cápside de 252 capsómeros (Williams y Barker, 2001; Greene, 2012; Wigton *et al.*, 1976; Zuckerman *et al.*, 1967).

Miembro del género *Mastadenovirus* dentro de la familia *Adenoviridae*, es altamente resistente al medio ambiente, sobrevive varios días a temperatura ambiente y se mantiene infectante durante meses a temperaturas por debajo de los 4°C. El virus es también resistente a varios químicos como el cloroformo, éter, ácido y formalina. La inactivación exitosa del virus se puede conseguir con algunos desinfectantes como yodo, fenol e hidróxido de sodio, o con tratamientos térmicos a 60°C durante 5 minutos (Gavier-Widen *et al.*, 2012; Greene, 2012).

El adenovirus canino tipo 1, un virus ADN bicatenario no encapsulado de la familia *Adenoviridae*, es el agente causal de la hepatitis infecciosa canina y produce enfermedad en caninos domésticos y silvestres y en osos. El virus es relativamente resistente, sobreviviendo en el medio ambiente durante días a meses, y es resistente a la mayoría de los desinfectantes, excepto a los compuestos de amonio cuaternario. La infección se produce después de la exposición oronasal a secreciones infecciosas (Ettinger y Feldman, 2007).

CAV-1 es resistente a disolventes lipídicos y sobrevive fuera del hospedador durante varias semanas y meses, pero una solución de hipoclorito de sodio de 1-3% es un desinfectante eficaz (Kahn *et al.*, 2007).

El virus se puede cultivar en células de riñón de perro y cerdo, pero no en huevo embrionado de gallina. El problema de la eliminación del virus tiene mayor importancia epidemiológica. La saliva, las heces, la secreción nasal y la orina

contienen el virus durante la fase aguda de la enfermedad. Con los excrementos se elimina solamente durante un breve espacio de tiempo en el estadio agudo y por eso el papel de aquellos en el contagio es muy secundario. Sin embargo, de mayor importancia es la eliminación en la orina, que puede producirse hasta 200 y más días después de la curación (Christoph, 1981).

El adenovirus canino tipo-1 es transmitido principalmente por la vía oro nasal y es excretado mediante la orina de animales portadores por un periodo de hasta 6 meses (Caudell *et al.*, 2005)

Como los adenovirus no tiene una envoltura lipídica, son altamente resistentes a las condiciones ambientales y mantienen su viabilidad por un largo periodo en el medio ambiente externo. Los animales que se recuperan de una infección adenovirica continúan excretando el virus por un largo periodo de tiempo (Bulut *et al.*, 2013).

La hepatitis infecciosa canina, fue descrita primero en zorros plateados. Los trabajos iniciales de Green determinaron que la enfermedad era causada por un agente filtrable que también causaba hepatitis en perros infectados experimentalmente (Williams y Barker, 2001).

La enfermedad natural en los perros fue descrita por primera vez entre 1930 y 1940. Se demostró en 1949 que el virus de HIC está relacionado antigénicamente con el virus de la encefalitis en el zorro y este fue finalmente clasificado como un adenovirus en 1962 (Williams y Barker, 2001).

AVC-1 esta genética y antigénicamente relacionado al adenovirus canino tipo 2 (AVC-2) teniendo un 75% de identidad a nivel genético e induce protección cruzada por anticuerpos en hospederos. A pesar de AVC-1 y AVC-2 están estrictamente relacionados, tienen diferencias en cuanto al tropismo celular y el rol patogénico. Células vasculares endoteliales, renales y células renales parenquimales son las principales células blanco de AVC-1, considerando que el epitelio del tracto respiratorio y en grado limitado el epitelio intestinal son las células blanco para AVC-2 (Gavier-Widen *et al.*, 2012).

Adenovirus canino (AVC) tipo 1 y 2 son respectivamente responsables de una enfermedad sistémica y la infección del tracto respiratorio en ambas especies

de cánido doméstico y salvaje, AVC-1 causa la hepatitis infecciosa canina (HIC), reconocida por Rubarth en 1947 como una enfermedad viral específica de perros. Se caracteriza por ser una enfermedad que va de asintomática a fatal (Bulut *et al.*, 2013).

El virus entra al huésped por vía directa por contacto con saliva, orina y heces contaminadas. El periodo de incubación es de 4 a 7 días. AVC-1 se replica en células endoteliales vasculares y causa una infección generalizada caracterizada por hepatitis (Bulut *et al.*, 2013)

El agente tiene afinidad por el endotelio y los hepatocitos. Los principales hallazgos clínicos son rinitis, ataxia, anorexia, tonsilitis, dolor abdominal, sangre en heces, hepatitis aguda/crónica y nefritis intersticial. La encefalitis es menos frecuente pero cuando esta ocurre puede sobrevenir la muerte rápida con letargia, ataxia, ceguera y vómitos. La opacidad bilateral de los ojos, conocida como “ojo azul” se puede observar en el 25% de los casos de animales infectados de 7 a 10 días después de la resolución de signos clínicos agudos, se debe a un edema corneal y el acumulo de complejos antígeno-anticuerpo en la cámara anterior del ojo (Gür y Acar, 2009).

AVC-1 ha sido aislada de todos los tejidos del cuerpo y secreciones de perros durante la etapa aguda de la enfermedad. Entre 10 y 14 días post inoculación el virus puede ser encontrado solo en los riñones y es excretado en la orina durante al menos 6 a 9 meses. La transmisión del virus por aerosoles de la orina es poco probable. La propagación del virus puede ocurrir por contacto con fómites, incluyendo utensilios de comida y las manos. Los ectoparásitos pueden hospedar el CAV-1 y pueden estar involucrados en la transmisión de la enfermedad (Greene, 2012).

## **2.7. Distribución**

Existe evidencia serológica de la infección con AVC-1 o reportes de la enfermedad asociadas con este virus ha sido documentada alrededor del mundo incluyendo, Estados Unidos, Suecia, Polonia y Canadá (Williams y Barker, 2001).

AVC-1 tiene una amplia distribución por todo el mundo en los perros domésticos, y muy severa en los carnívoros no domésticos. En décadas pasadas la encefalitis epizootica del zorro fue muy común en zorros rojos Europeos (*Vulpes vulpes*) ubicados en granjas norteamericanas. En la naturaleza los casos abiertos de la enfermedad han sido reportados solo esporádicamente en zorros y otros carnívoros salvajes pertenecientes a las familias Canidae, Ursidae, Procyonidae, y Mustelidae. AVC-1 fue aislada de los órganos internos de tres zorros rojos Europeos libres con lesiones graves y cambios histológicos sugestivos de encefalitis epizootica del zorro. Un estudio serológico reveló que la infección por AVC-1 fue probablemente la responsable de una dramática epizootia en zorros rojos en Inglaterra y Escocia (Gavier-Widen *et al.*, 2012; Sykes, 2014).

AVC-1 es eliminada por animales con la infección activa mediante todos los fluidos biológicos, incluyendo saliva, heces y orina. Los animales recuperados no eliminan CAV-1 mediante la saliva pero se sabe que los perros domésticos eliminan el virus mediante la orina durante 9 meses, así los perros callejeros pueden contribuir a diseminar el virus a la vida silvestre. A pesar que no se sabe que tan larga es la eliminación del virus en la orina por los carnívoros no domésticos, debe considerarse un papel importante de estos como eliminadores del virus a largo plazo. El rango de mortalidad va del 10 al 30% en animales domésticos y zorros de granja, con picos de 80% de mortalidad en cachorros (Gavier-Widen *et al.*, 2012; Sykes, 2014).

## **2.8. Patogénesis**

HIC una enfermedad adenovirica de cachorros de la familia *Canide* y *Ursidae*, es caracterizada clínicamente por una enfermedad que puede pasar desapercibida a ser una enfermedad rápidamente fatal. El AVC-1 tiene predilección por los tejidos endoteliales y hepáticos. En adición a la necrosis hepatocelular aguda, las severas hemorragias agudas son observadas en las superficies serosas, dentro de los linfonodos y el hígado, y raramente en el cerebro. La examinación física en la fase aguda de HIC revela incremento de la

temperatura corporal y la respiración, linfadenopatía, y una diátesis hemorrágica que va del rango de petequias hasta sangrado fulminante (Caudell *et al.*, 2005).

AVC-1 es eliminado en orina, saliva y heces, y la transmisión puede ser mediante contacto directo de perro a perro o el contacto con fómites contaminados tales como las manos o comederos contaminados (Sykes, 2014).

La infección inicial ocurre a través de la vía nasofaríngea, conjuntival u oro faríngea, después de la exposición de forma natural, el virus inicialmente se localiza y se replica en las tonsilas, donde es esparcido a los ganglios linfáticos regionales, y a través de los vasos linfáticos llega a el torrente sanguíneo, y finalmente es diseminado a todo el cuerpo (Hagan *et al.*, 1988; Greene, 2012; Sykes, 2014).

La principal vía de infección es la ingesta de orina, heces o saliva de perros infectados. La infección inicial se produce en las criptas amigdalinas y las placas de peyer, seguida de viremia con infección de las células endoteliales de muchos tejidos. Los órganos diana principales son el hígado, riñón, bazo y pulmón (Kah *et al.*, 2007).

La diseminación hematológica se presenta durante un periodo de cuatro a ocho días de viremia. El virus tiene un tropismo diferente para las células endoteliales, mesoteliales y parenquimatosas hepáticas. La predilección de infección endotelial es responsable de las lesiones patológicas principales y de las secuelas de la coagulación intravascular diseminada (CID) (Hoskins, 1993).

El virus es absorbido primero por las amígdalas y en menor medida por las placas de peyer en el intestino delgado. Se multiplican en aquellas durante las primeras 24-36 horas y se propagan a los ganglios linfáticos regionales del cuello y a continuación al torrente circulatorio por el conducto torácico. Desde el intestino delgado pasa a los ganglios linfáticos mesentéricos (Christoph, 1981).

La viremia y los primeros síntomas clínicos (fiebre, amigdalitis, apatía, leucopenia, hipertrofia de los ganglios linfáticos mandibulares) empiezan a los 3-5 días de la infección. La viremia y la leucopenia comienzan al mismo tiempo. El virus está presente en la médula ósea, adrenales, riñón, pulmón, bazo, hígado y, sobre todo en la linfa al quinto día post infección (Christoph, 1981).

El virus ataca principalmente los endotelios capilares y las células de las paredes vasculares, y conduce a las lesiones regresivas y progresivas de los endotelios, alterando consecuentemente la permeabilidad y la circulación. En el hígado se producen primero lesiones regresivas y proliferativas de los endotelios capilares y las células de las paredes de las venas centrales e interlobulares. Las consecuencias son las siguientes: dilatación y relajación de los capilares con diátesis serosa en los espacios de Disse, aumento de la circulación linfática, edema de la pared de la vesícula, empeoramiento del aporte de oxígeno con degeneración central de las células hepáticas y disociación de las trabéculas de las mismas (Christoph, 1981).

La deficiencia de los fermentos de la coagulación a causa de dichas lesiones, la trombocitopenia y las alteraciones capilares originadas por el virus, pueden ocasionar hemorragias en las mucosas, órganos internos y cavidades corporales. Las lesiones renales empiezan afectando igualmente las células de las paredes de los capilares glomerulares y del espacio intersticial, y producen fenómenos de degeneración más o menos patentes en los epitelios tubulares (Christoph, 1981).

A partir del quinto día se observan a veces pequeños foquitos inflamatorios intersticiales, que dan lugar a una ligera proteinuria transitoria. El mecanismo de la opacidad corneal lechosa, casi siempre unilateral, que parece en la convalecencia en el 20% de los casos agudos, aproximadamente, es alérgico. La iridociclitis aguda no desaparece entonces, sino que el virus persiste en la úvea anterior. Los anticuerpos formados localmente en la región límbica y en la úvea reaccionan con el antígeno vírico celular y provocan una respuesta local de hipersensibilidad del tipo del fenómeno de Arthus. El suero y el humor acuoso se difunden en el estroma de la córnea y originan la opacidad a consecuencia de las lesiones endoteliales (Christoph, 1981).

Subsecuentemente ocurre la infección de los hepatocitos y las células endoteliales dentro de una variedad de tejidos, tales como los pulmones, hígado, riñones, bazo y el ojo resultando en hemorragias, necrosis e inflamación. El virus se replica dentro del núcleo de las células hospederas. Los viriones son liberados

por lisis celular, lo cual conlleva a daño tisular y coagulación intravascular diseminada (CID). Dentro del hígado, el virus inicialmente infecta las células de Kupfer y después se esparce a los hepatocitos (Sykes, 2014).

La viremia, que pasados los 4 a 8 días post-infección, resulta en una rápida diseminación del virus a otros tejidos y secreciones corporales, incluidas la saliva, la orina y las heces. Las células del parénquima hepático, riñón, ojo y las células vasculares endoteliales de muchos tejidos incluidos el sistema nervioso central (SNC) son los objetivos primarios del daño y localización del virus (Greene, 2012; Hagan *et al.*, 1988; Williams y Barker, 2001; Wigton, *et al.*, 1976).

La hepatitis aguda obtenida es acompañada por hemorragias y coagulación intravascular diseminada, esta es la presentación más común. En casos convalecientes, una reacción ocular que involucra complejos de antígeno-anticuerpo produce edema corneal y uveítis anterior (a esta característica se le conoce como “ojo azul”) y nefritis intersticial multifocal (Caudell *et al.*, 2005).

Los viriones se ensamblan dentro del núcleo celular y forman cuerpos de inclusión intranucleares que pueden llegar a ocupar el núcleo entero. Los virus son liberados por lisis celular. La mayoría de los perros infectados se muestran asintomáticos o padecen de tonsilitis leve. Los animales que muestran signos clínicos presentan fiebre, linfadenopatía, dolor abdominal, ictericia, uveítis anterior, o petequias lo que puede indicar coagulación intravascular diseminada (Wong, Marche y Simko, 2012).

Los efectos virales citotóxicos producen daño celular inicial en órganos parenquimatosos. El daño hepático inicial se presenta durante el principio de la viremia y se caracteriza por necrosis centrolobulillar, que si es lo suficientemente difusa llega a producir la muerte. Si existe un título de anticuerpos suficientes para neutralizar el virus el daño hepático se reduce y se presenta curación con regeneración. Es posible el desarrollo de infección leve o no aparente en perros con altos títulos de anticuerpos neutralizantes. Los perros parcialmente inmunes pueden desarrollar enfermedad hepática progresiva que culmina en fibrosis hepática y cirrosis (Hoskins, 1993).



Estudios infectivos, en perros indican que la infección inicial se origina por la vía oro-faríngea, originando una viremia con distribución a las vísceras y sistema nervioso central (SNC). El virus se ha aislado de sangre, bazo, cordón espinal, y cerebro de zorros infectados con AVC-1 (Williams y Barker, 2001).

Durante varios días después de la infección y hasta que los anticuerpos aparecen en la circulación, es causado daño tisular debido a la citolisis por la replicación del virus. La predilección de AVC-1 por las células endoteliales, resulta en citolisis y daño vascular con hemorragias petequiales y equimóticas. Los principales procesos patológicos en el sistema vascular es uno inducido por el virus, la CID. Se presentan cambios hemostáticos severos, incluyendo trombocitopenia, actividad plaquetaria alterada, tiempos prolongados de protrombina, depresión de actividad del factor VIII, aumento en los productos de degradación de fibrina-fibrinógeno ocurren en HIC (Hagan *et al.*, 1988).

Si el daño viral directo al hígado es suficiente, la necrosis hepática aguda puede resultar en una severa enfermedad o incluso la muerte. También puede ocurrir daño agudo al glomérulo renal (Hagan *et al.*, 1988).

Después de que los anticuerpos aparecen (alrededor de 7 días postinfección) el virus es eliminado de la circulación, pero pueden persistir virus infectantes dentro de algunos tejidos tales como los túbulos renales durante varios meses, eliminando virus infectantes en la orina. Durante el proceso de la remoción del virus, pueden generarse complejos inmunes de antígenos y anticuerpos en el suero o en los tejidos de riñón y/u ojos. La glomerulonefritis por complejos inmunes consiste en el depósito de IgG, IgM, C3, y antígeno viral, aparecen de 5 a 10 días post-infección y persisten por un periodo de hasta 40 días (Hagan *et al.*, 1988).

Puede desarrollarse glomerulonefritis durante la fase virémica inicial de la infección por AVC-1, como resultado de la necrosis de la célula endotelial glomerular, daño vascular y microtrombosis. El acumulo glomerular de complejos inmunes viene después del incremento de anticuerpos neutralizantes. Dos semanas después de la infección, el virus persiste solo en el epitelio tubular renal en donde produce una nefritis intersticial de bajo grado y viruria (Hoskins, 1993).

Aproximadamente del día uno al siete post infección ocurre la viremia de HIC con la localización del virus en el tejido ocular. Del día cuatro al día 12 aproximadamente, ocurre una iridocilitis primaria, el virus no persiste o los anticuerpos no llegan hasta las células sensibilizadas, ocurre la resolución de la iridociclitis primaria sin secuelas. O del día siete al día 28 aproximadamente, ocurre una resolución parcial de la iridociclitis primaria, el virus persiste en la úvea anterior, inicia la producción local de anticuerpos en iris y región límbica que reacciona con las células asociadas de los antígenos virales e inicia la respuesta focal de hipersensibilidad del tipo Arthus (Carmichael, 1964).

El incremento de la permeabilidad vascular permite la difusión de anticuerpos séricos en el interior de la úvea, cornea y humor acuoso, si ocurre suficiente daño a los vasos del limbo y al endotelio corneal, el suero y el humor acuoso penetran dentro del estroma corneal causando edema y nubosidad del ojo ("ojo azul"). Las reacciones corneales e iridales se resuelven espontáneamente sin aparentes secuelas (Carmichael, 1964).

Las lesiones oculares asociadas con HIC han sido reconocidas desde la descripción clásica de la enfermedad por Rubarth. Aparece la queratouveítis, la cual es una manifestación de hipersensibilidad tipo III o Arthus-type, desarrollada (Hagan *et al.*, 1988).

Perros inoculados por vía intravenosa con adenovirus canino tipo 1 atenuado desarrollaron inflamación del segmento anterior del ojo y edema corneal. Durante la etapa de la uveítis anterior leve, el virus fue aislado del humor acuoso, y por microscopía electrónica, se encontró que la replicación viral en las células endoteliales de la córnea. Más tarde, en la etapa de la uveítis anterior grave con edema corneal, no fue aislado ni encontrado el virus en el humor acuoso y no se encontraron células que contuvieran virus intranucleares (replicación). En esta etapa, muchas células inflamatorias habían infiltrado en la cámara anterior y contenían numerosas unidades virales agregadas a la membrana (complejos antígeno- anticuerpo) (Aguirre *et al.*, 1975).

Los complejos antígenos- anticuerpos fagocitados estaban presentes en las áreas de más prominente destrucción endotelial. En la periferia de los principales

sitios de lesión, las células inflamatorias habían disecado el endotelio de la membrana de Descemet. Después de la recuperación de la enfermedad una capa de células endoteliales intactas se encontró presente (Aguirre *et al.*, 1975).

La localización ocular de CAV-1 produce uveítis anterior leve en 20% de los perros infectados de manera natural y en menos del 1% en perros que recibieron vacunas de virus vivo modificado subcutáneo. Puede desarrollarse inflamación de la úvea, cámara anterior y cornea una semana después de la infección, momento en el cual se incrementan los niveles de anticuerpos neutralizantes. Se desarrolla edema corneal después de la rotura de epitelio corneal por mediadores de inflamación asociada a complejos inmunes (Hoskins, 1993).

En general los cambios oculares son auto limitantes y se resuelven 21 días después de la infección o vacunación. Los signos leves de infección ocular incluyen blefarospasmo, epifora y edema corneal. En casos graves, se desarrolla cicatrización permanente del segmento anterior, glaucoma, *ptisis bulbi*, o queratococo (Hoskins, 1993).

La base inmunológica para la uveítis anterior con la opacidad de la córnea resultante después de la recuperación de la hepatitis infecciosa canina, esta reacción ocular está caracterizada patológicamente por una hipersensibilidad de Arthus-type; además de reacciones ocurridas solo cuando el antígeno viral y los anticuerpos específicos se presentan concurrentemente en los tejidos del ojo (Carmichael, 1965).

El daño celular inicial en el hígado, el riñón y el ojo están relacionados con los efectos citotóxicos del virus. Una respuesta suficiente de anticuerpo alrededor del día 7 post-infección elimina al virus de la sangre e hígado y restringe el avance del daño hepático (Greene, 2012).

Un incremento en los anticuerpos neutralizantes aproximadamente a los 7 días post infección está asociado con la deposición de complejos inmunes circulantes y proteinuria transitoria. AVC-1 no es detectado en los glomérulos después de 14 días post-infección. Sin embargo este persiste en el epitelio renal tubular. La localización tubular del virus está asociada primariamente con la viruria, y solo es notada una proteinuria transitoria. Una nefritis intersticial focal

leve es encontrada en perros recuperados, sin embargo, diferente a la enfermedad del hígado, existe evidencia de que la enfermedad renal crónica progresiva resulta de HIC que no pudo ser encontrada (Greene, 2012).

El nublamiento difuso de la córnea (edema corneal u “ojo azul”) de aparición repentina y usualmente transitoria y que va acompañado de uveítis anterior, puede ser atribuido a la infección natural AVC-1, o al uso de vacunas con virus vivo modificado (VVM). Es ahora reconocido que esta querato-uveitis es una manifestación de hipersensibilidad tipo III en la cual resulta la formación de complejos inmunes por la liberación de los virus, especialmente de las células endoteliales corneales, provocando por lo tanto daño endotelial y edema corneal (Curtis y Barnet, 1983).

Se desarrolla una severa uveítis anterior y edema corneal alrededor de 7 días post-infección, un periodo correspondiente a un aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes. La deposición de complejos inmunes con complementos de fijación resulta quimiotaxis de células inflamatorias dentro de la cámara anterior del ojo y daño endotelial corneal extensivo. Provocando disrupción del endotelio intacto de la córnea, lo cual sirve como una bomba de fluido desde la córnea hacia la cámara anterior del ojo, lo que causa acumulación de fluido edematoso dentro el estroma corneal (Greene, 2012).

La uveítis y el edema son usualmente auto limitante a menos que ocurran complicaciones adicionales o destrucción endotelial masiva. La restauración del edema corneal coincide con la regeneración endotelial y la restauración del gradiente hidrostático entre el estroma corneal y el humor acuoso. La recuperación normal del ojo aparece usualmente a los 21 días post-infección. Si los cambios inflamatorios son lo suficientemente severos para bloquear el ángulo de filtración el incremento de la presión intraocular puede resultar en glaucoma e hidroftalmía (Greene, 2012).

Las complicaciones se asocian a menudo con la patogénesis de HIC. Los perros son más propensos a desarrollar pielonefritis bacteriana, como resultado del daño renal después de la infección por HIC. La coagulación intravascular diseminada, (CID) es una complicación común en HIC, encabezada por una

vasculitis lo que ofrece una explicación alternativa para las hemorragias en HIC, comienza en la fase temprana de la viremia de la enfermedad y puede ser desencadenada por el daño a las células endoteliales y la liberación de tromboplastina tisular y la exposición del colágeno adventicia, con la extensa activación del mecanismo de los factores de coagulación o por la incapacidad del hígado enfermo de remover los factores de coagulación activados (Greene, 2012; Wigton *et al.*, 1976).

El mecanismo más probable por el que se genera CID en perros infectados con el virus de HIC es la disrupción endotelial, lo cual causa la liberación de tromboplastina tisular dentro del torrente sanguíneo, la adherencia plaquetaria en el sitio de la lesión, y la activación del mecanismo de coagulación intrínseco, así como el aumento de la activación del plasminogeno a plasmina (Wigton *et al.*, 1976).

Sin embargo la causa de muerte en HIC es desconocida, el hígado es el sitio primario de daño viral. La insuficiencia hepática y la hepatoencefalopatía pueden resultar en un estado semicomatoso y la muerte. Algunos perros mueren tan súbitamente que no da tiempo a que ocurra la falla hepática debido al daño del hígado. La muerte en estos perros puede resultar del daño hacia el cerebro, pulmones, y otros órganos parenquimatosos vitales o del desarrollo de CID (Greene, 2012).

## **2.9 Signos Clínicos**

HIC es muy frecuentemente observada en perros jóvenes y menores de 1 año de edad, sin embargo los perros no vacunados de cualquier edad pueden ser infectados. Los perros severamente afectados pueden morir dentro de pocas horas una vez presentados los signos clínicos. Los signos clínicos de los perros que sobreviven a la fase de viremia aguda son vómito, dolor abdominal y diarrea con o sin evidencias de hemorragia (Greene, 2012).

Los síntomas varían desde una fiebre ligera hasta incluso la muerte. La tasa de mortalidad es más elevada en los perros jóvenes. El periodo de incubación de

4-12 días. El primer síntoma es una elevación de la temperatura hasta más de 40°C, que dura de 1-6 días y que normalmente es bifásica. Si la fiebre es de corta duración, la leucopenia puede ser el único síntoma, pero si la fiebre dura más de 1 día, se desarrolla la enfermedad aguda. Puede observarse taquicardia desproporcionada en relación a la fiebre. El día después del que se produce el aumento de la temperatura se desarrolla una leucopenia, que persiste durante todo el periodo febril, el grado de leucopenia es variable y parece relacionarse con la gravedad de la enfermedad (Kahn *et al.*, 2007).

Los signos clínicos iniciales incluyen fiebre, depresión y letargo, con desarrollo posterior de malestar abdominal, palidez de mucosas e inflamación de las amígdalas y la faringe con aumento de tamaño de ganglios linfáticos amigdalinos y cervicales. En algunos perros se detecta malestar abdominal y hepatomegalia y puede observarse tos en los casos de enfermedad respiratoria. También pueden aparecer vómitos y diarrea. En los casos graves pueden desarrollarse petequias y equimosis debidas a las alteraciones de la coagulación secundarias a las disfunciones hepática y CID. La ictericia es poco frecuente a pesar de la necrosis hepática (Ettinger y Feldman, 2007).

Pueden observarse signos neurológicos como consecuencia de encefalopatía hepática o por infección del sistema nervioso central. Los perros con enfermedad grave pueden morir en pocas horas tras mostrar signos clínicos, mientras que aquellos con enfermedad de menor intensidad pueden mostrar mejoría clínica cinco a siete días después del comienzo de los signos clínicos, (Ettinger y Feldman, 2007).

Los hallazgos físicos anormales en la fase temprana de la infección incluyen, anorexia, apatía, polidipsia, un incremento de la temperatura rectal (39.4°C a 41.1°C) y pulso y ritmo respiratorio acelerados. La fiebre puede ser transitoria o bifásica en el curso temprano de la enfermedad. Agrandamiento de las tonsilas, usualmente relacionado con faringitis y laringitis, es común. Tos, descarga nasal y a la auscultación ruidos respiratorios ásperos en vías aéreas inferiores son manifestaciones de neumonía. Linfadenomegalia cervical es

frecuentemente encontrada con edema subcutáneo de la cabeza, cuello, y porciones dependientes del tronco (Greene, 2012; Sykes, 2014).

La sensibilidad abdominal y el dolor hepático están normalmente presentes en perros agudamente enfermos. La diátesis hemorrágica y coagulopatias son demostrada por hemorragias petequiales y equimoticas generalizadas, epistaxis, y sangrado desde sitios de venopuncion. La distención abdominal es causada por la acumulación de fluido serosanguinolento o hemorragia (Greene, 2102).

Los signos del sistema nervioso central (SNC), comprenden depresión, desorientación, convulsiones o coma terminal, caminar en círculos, presionar la cabeza contra objetos y ceguera, se pueden desarrollar en cualquier momento después de la infección (Greene, 2012; Gavier-Widen *et al.*, 2012, Sykes, 2014; Wigton *et al.*, 1976; Fujimoto, 1957).

Los perros afectados con la enfermedad leve pueden recuperarse después de un episodio febril. Los signos clínicos de estos casos sin complicaciones de HIC usualmente duran de 5 a 7 días antes de mejorar (Greene, 2012).

Los perros pueden desarrollar de forma aguda o crónica hepatitis, nefritis intersticial, bronconeumonía, conjuntivitis, fotofobia, y opacidad corneal transitoria “ojo azul”, lo cual puede ocurrir después de la recuperación clínica como resultado de uveítis anterior y edema, (Bulut *et al*, 2013).

Se llega a desarrollar diátesis hemorrágica debido al daño endotelial diseminado y disfunción hepática. La coagulación intravascular diseminada complica el curso clínico de la enfermedad en casos graves y puede producir la muerte. Es posible el desarrollo de ictericia si el perro sobrevive a la hepatitis aguda, (Hoskins, 1993).

Los signos clínicos generalmente ocurren después de un periodo de incubación de 4 a 9 días. Han sido descritas tres formas de la enfermedad, la enfermedad sobreaguda que se presenta con colapso circulatorio, coma y la muerte después de una breve enfermedad que dura menos de 24 a 48 horas. La más comúnmente descrita como síndrome es la enfermedad aguda, la cual está asociada con una alta morbilidad y mortalidad de alrededor del 10 al 30%. Los perros con la enfermedad aguda pueden recuperarse o morir dentro de un periodo

de 2 semanas. La forma crónica que ocurre en perros con inmunidad parcial, pueden morir debido a insuficiencia hepática de semanas o meses después de la infección inicial, (Sykes, 2014).

En el curso sobreagudo, los animales pasan repentinamente del estado saludable habitual a otro de extrema gravedad, sufren extrema apatía y rechazan los alimentos. La palpación del vientre es dolorosa. Con el comienzo de la diátesis hemorrágica aumenta progresivamente la palidez de las mucosas, el pulso se hace frecuente, pequeño y duro y la respiración, acelerada. Los síntomas comunes son los siguientes: fiebre, taquicardia, inapetencia y diarrea sanguinolenta en ocasiones, (Christoph, 1981).

La enfermedad aguda esta variablemente caracterizada por la presencia de fiebre, tonsilitis, conjuntivitis, inapetencia, letargia, debilidad, polidipsia, vomito, hematemesis, diarrea, tos, taquipnea e ictericia. La diarrea puede contener sangre franca o melena. Puede ser observada hematuria y hemorragia equimóticas y petequiales. El edema corneal u “ojo azul” ocurre en la primera semana de la enfermedad y resulta de la replicación del virus dentro de las células endoteliales de la córnea (Sykes, 2014).

Raramente se muestran signos neurológicos como convulsiones, ataxia, dar vueltas en círculos, ceguera aparente, presionar la cabeza y nistagmo y han sido reportados en asociación con encefalitis por AVC-1. El desarrollo de signos neurológicos puede también representar encefalopatía hepática, trombosis o hemorragia intracraneal o como ha ocurrido en algunos brotes la infección concurrente con el virus del distemper canino VDC (Sykes, 2014).

En el curso subagudo, el comienzo y los síntomas son como los del curso agudo, pero por lo general menos graves. Tras una mejoría aparente, aparece de pronto una opacidad lechosa unilateral de la córnea entre el séptimo y el vigésimo día de la enfermedad. La cornea es opaca y de color blanco azulado. A menudo hay fotofobia, inyección y estasis de los vasos esclerales y flujo seroso o mucoso en el ojo afectado. La alteración de la córnea ha desaparecido por completo después de 7 a 14 días por regla general, (Christoph, 1981).



El curso subclínico o latente es el más frecuente. Los síntomas pueden faltar del todo o son tan discretos que no se advierten, (Christoph, 1981).

La hepatitis crónica puede desarrollarse en perros con niveles bajos de anticuerpos pasivos en el momento de la exposición, (Kahn, Line and Allen, 2007).

Las complicaciones oculares ocurren en menos del 20% de los perros afectados y recuperados de la hepatitis infecciosa canina, la infección del virus se encuentra entre los más espectaculares fenómenos asociados con esta enfermedad. La reacción en la córnea por HIC fue reportada primero por Rubarth: “algunos días después de una semana que los perros están aparentemente recuperados.... Presentan una nube central difusa y perfectamente opaca en la córnea de un ojo.... El problema desaparece después de unos días”, (Carmichael, 1964).

Se observa edema corneal unilateral y menos común bilateral. El cual inicialmente se desarrolla en el limbo y esta ocasionalmente asociado con blefarospasmo, fotofobia y descarga ocular serosa, (Sykes, 2014; Carmichael, 1964).

El edema corneal y la uveítis anterior normalmente ocurren cuando la recuperación clínica comienza y puede ser la única anormalidad clínica en perros con la infección inaparente, (Grenne, 2012).

La opacidad de la córnea comienza en el limbo y se extiende centralmente. Se presenta dolor ocular durante las etapas tempranas de la infección, usualmente disminuye cuando la córnea se nubla por completo. Sin embargo el dolor puede resurgir con el desarrollo de glaucoma o ulceración corneal y perforación. En los casos no complicados, el aclaramiento de la córnea comienza en el limbo y se esparce centralmente, (Grenne, 2012).

La opacidad de la córnea u “ojo azul” y la nefritis intersticial pueden ocurrir de 1 a 3 semanas después de la recuperación como resultado de la deposición en tejidos de complejos inmunes, (Gavier-Widen *et al.*, 2012).

Las anomalías hematológicas iniciales incluyen leucopenia (neutropenia y linfopenia) seguida por neutrofilia y linfocitosis durante la recuperación clínica. Puede observarse aumento en el número de eritrocitos

nucleados, con incrementos variables en la actividad sérica de ALT, AST y ALP, dependiendo de la gravedad de la necrosis hepática, desde la primera semana después de la infección, (Hoskins, 1993).

Después de 14 días, en general la actividad sérica de las enzimas cede a menos que se desarrolle una hepatitis activa crónica. Aparece hiperbilirrubinemia si el perro sobrevive a la necrosis hepática fulminante. La bilirrubinuria precede la hiperbilirrubinemia debido al bajo umbral renal para la bilirrubina en el perro. La hipoglucemia es un signo de complicación grave y puede indicar insuficiencia hepática. Las pruebas de coagulación son a veces muy anormales durante la etapa virémica; hay prolongación variable en el TP, TTP y tiempo de coagulación activada (TCA), trombocitopenia, disfunción plaquetaria y productos de degradación de fibrina incrementados. La proteinuria refleja afección renal glomerular y tubular, (Hoskins, 1993).

Los cambios hematológicos que se han descrito a detalle para perros. Leucopenia con un total de conteo de leucocitos <2,000 células por micro litro de sangre (debido principalmente a la disminución en el conteo de neutrófilos) y desordenes de coagulación asociados con coagulación intravascular diseminada (CID) trombocitopenia, alteración en la formación plaquetaria y prolongación del tiempo de protrombina, activación parcial de tromboplastina, tiempos normales de trombina, depresión de la actividad del factor 8 y un incremento en la degradación de productos de fibrina-fibrinógeno. Incremento en las transaminasas del suero puede observarse solo en las formas severas de la enfermedad. La proteinuria (albuminuria) puede alcanzar valores de >50mg/dl para glomerulonefritis inmunomediada, (Gavier-Widen *et al.*, 2012; Wigton *et al.*, 1976).

El tiempo de coagulación se correlaciona directamente con la enfermedad. Puede ser difícil controlar la hemorragia, que puede manifestarse como una hemorragia alrededor de los dientes temporales y hematomas espontáneos debido a una coagulación intravascular diseminada, (Kahn, Line y Allen, 2007).

Aunque la afección del SNC es inusual, los perros gravemente infectados pueden tener convulsiones por lesión del prosencefalo; son frecuentes las

hemorragias del tronco encefálico, que dan lugar a paresias, (Kahn, Line y Allen, 2007).

En cachorros que muestran signos neurológicos, el análisis del líquido cefalorraquídeo puede revelar incremento en las proteínas y una pleocitosis mononuclear debido a encefalitis, (Hoskins, 1993).

## **2.10 Lesiones**

### **2.10.1. Lesiones Macroscópicas**

Las lesiones macroscópicas en perros son típicas y distintivas e incluyen ascitis, hemorragias petequiales y equimóticas en serosas de distintos órganos; edema y hemorragia en la superficie de los linfonodos; edema en vesícula biliar; y un fino y uniforme moteado amarillento en el hígado, el cual se encuentra turgente y friable (Williams y Barker, 2001; Sykes 2014).

Los hallazgos de necropsia en animales que sucumben a la forma hepática son muy característicos. Frecuentemente ocurre edema de los tejidos subcutáneos y la presencia de fluido en cavidad peritoneal en más de la mitad de los casos. Este fluido puede ser claro pero más a menudo está teñido de sangre, y usualmente parece consistir con sangre completa (hemoabdomen) (Hagan *et al.*, 1988; Sykes, 2014; Fujimoto, 1957).

AVC-1 posee tropismo por tejidos endoteliales y hepáticos. En adición a la necrosis hepatocelular, hemorragias agudas severas son observadas en las superficies serosas, dentro de los linfonodos y el hígado (Park *et al.*, 2007).

El daño endotelial origina hemorragias en cepillo en la serosa gástrica, ganglios linfáticos, timo, páncreas, y tejidos subcutáneos. La necrosis de células hepáticas produce cambios variables de color en el hígado, que puede ser de tamaño normal o estar tumefacto. La pared de la vesícula biliar puede edematosa y engrosada, y puede haber un edema del timo. En la corteza renal pueden observarse focos blancos grisáceos, (Kahn *et al.*, 2007).

Las características más notorias en la examinación postmortem de perros infectados fueron la degeneración vascular generalizada y la hemorragia. Fueron

observados trombos de fibrina en pulmón, hígado, riñón, timo, y bazo. El estómago contiene constantemente fluido intraluminal negro sanguinolento, y la mucosa gástrica presenta severa congestión y numerosas petequias. En el tracto intestinal se presentó petequias difusas en la mucosa y hemorragia generalizada en la subserosa (Wigton *et al*, 1976).

En la revisión post-mortem de HIC, los disturbios circulatorios juegan el papel principal de la enfermedad. El edema y la hemorragia fueron generalmente constantes. El primero fue encontrado en la pared de la vesícula biliar, el páncreas, el sistema portal y los linfonodos portales; en la cavidad abdominal también se encontró la presencia de exudado sero-hemorrágico (Fujimoto, 1957).

El edema fue también observado en tejido subcutáneo y el tejido alrededor de los linfonodos del cuerpo. El último ocurre regularmente en todas las partes del cuerpo. Por otro lado, la hepatitis parenquimatosa aguda, perihepatitis fibrinosa aguda, agrandamiento del bazo, tonsilitis, linfadenitis, edema congestivo en los pulmones, bronconeumonía o bronquitis catarral ocasional y gastroenteritis hemorrágica fueron observadas (Fujimoto, 1957).

En la necropsia las lesiones más importantes son: hígado aumentado de tamaño, pálido, friable y con hebras de fibrina sobre la capsula y la vesícula biliar, que puede encontrarse engrosada por edema. En los linfonodos se observa congestión, hemorragia y edema; en abdomen, ascitis fibrinosa, y en la serosa estomacal, hemorragias en forma de pincelada. También pueden encontrarse hemorragias y corpúsculos de inclusión intranucleares basofílicos en hepatocitos. En el ojo, la opacidad se debe a edema en la córnea y a la infiltración de células plasmáticas, lo que es compatible con una reacción de hipersensibilidad al antígeno viral (Trigo Tavera, 1998).

A causa de la infección fulminante inicial, el hígado se encuentra dilatado y puede tener una apariencia manchada oscura, presentar un exudado fibroso sobre su superficie serosa y sobre vísceras adyacentes; la vesícula biliar se encuentra engrosada y edematosa. En general son aparentes las hemorragias serosas de superficie, y es común la hemorragia gastrointestinal intraluminal (Hoskins, 1993).

Los nódulos linfáticos mesentéricos se encontraron agrandados y de color rojo oscuro, son observados cambios similares en linfonodos bronquiales, mandibulares, axilares y poplíteos. Atrofia, edema y hemorragia del timo se presentaron en todos los perros infectados (Wigton, Kociba y Hoover, 1976).

Algunas veces son observadas hemorragias suberosas en estómago, intestino, vesícula biliar, y diafragma. El hígado puede no presentar grandes cambios, pero usualmente se nota algo hinchado, congestión y con cambios de color, puede aparecer de color oscuro o de apariencia moteada, usualmente se presentan prominentes exudados fibrinosos en la superficie del hígado y en las fisuras inter-lobulares. La capsula esta dura y los lóbulos aparecen más prominentes de lo normal (Hagan *et al.*, 1988; Wigton *et al.*, 1976; Sykes 2014; Fujimoto, 1957).

El timo y el páncreas mostraron un marcado edema intersticial en ocasiones con hemorragia y apariencia gelatinosa. El edema fue también observado en el mesenterio y sus linfonodulos, en el mediastino y sus linfonodulos, válvulas cardiacas, tejido alrededor de la aorta y sus linfonodulos, tejido subseroso del tracto digestivo y el tejido alrededor de las meninges (Fujimoto, 1957).

Generalmente la pared de la vesícula biliar esta marcadamente edematosa en su subserosa, este es uno de los hallazgos más característicos (67%). El engrosamiento de la pared puede ser hemorrágico. En cualquiera de los casos todo el saco puede aparecer negro o negro rojizo. La mucosa de la vesícula biliar se observa normal en apariencia, pero depósitos fibrinosos son usualmente encontrados en los alrededores del órgano. Los intestinos pueden verse normales pero el contenido obtenido está mezclado con sangre. Puede estar presente el edema pulmonar pero la neumonía ausente (Hagan *et al.*, 1988; Wigton *et al.*, 1976; Sykes 2014; Green 2012).

Pueden estar presentes varias lesiones en los órganos incluidos hemorragias renales multifocales con infartos corticales. Los pulmones presentan múltiples áreas de consolidación de colores gris-rojo, también puede encontrarse edema congestivo y bronconeumonía catarral. Se encuentran linfonodos bronquiales hemorrágicos y edematosos. Áreas hemorrágicas dispersas presentes

en la región coronal del cerebro, se localizan primariamente en el mesencéfalo y el tronco cerebral caudal. Las lesiones oculares, cuando se presentan, suelen ser opacidad corneal y nubosidad de humor acuoso (Greene, 2012; Fujimoto, 1957).

Las lesiones renales crónicas y el enturbiamiento corneal (“ojo azul”) son el resultado de la formación de inmunocomplejos después de la recuperación de la fase aguda o subclínica de la enfermedad (Kahn *et al.*, 2007).

El cerebro puede presentar hemorragias petequiales o áreas de decoloración grisáceas. Los órganos parenquimatosos pueden contener trombos de fibrina. Ocasionalmente aparecen consolidaciones multifocales pulmonares y/o fluidos serosanguinolentos en la pleura (Sykes, 2014).

En el sistema nervioso central también fueron observados congestión meníngea, edema alrededor del tejido de las meninges y hemorragias petequiales en el parénquima del cerebro (Fujimoto, 1957).

#### 2.10.2. Lesiones Microscópicas (histopatológicas)

La característica microscópica más distintiva de la enfermedad es la presencia de largos cuerpos de inclusión intranuclear dentro de las células endoteliales de las venas pequeñas y los senos venosos, los sinusoides del hígado, y las células del parénquima hepático (Coffin *et al.*, 1953).

AVC-1 causante de HIC, típicamente produce una hepatitis necrótica hemorrágica aguda con cuerpos de inclusión intranuclear en hepatocitos y células de Kupfer (Chouinard *et al.*, 1998).

Es posible encontrar cuerpos de inclusión intranuclear en tejidos ectodérmicos y mesodérmicos. Las inclusiones dentro de los núcleos de los hepatocitos parecen huevos fritos, puesto que la cromatina nuclear y los nucléolos emigran hacia la periferia para formar un halo alrededor de una inclusión oscura (Hoskins, 1993).

El hallazgo más característico son necrosis hepato celular y cuerpos de inclusión intranucleares del virus en células de Kupfer y hepatocitos y una mezcla de infiltrado de células inflamatorias. se puede observar fibrosis en perros que sufrieron daño hepático crónico. Nefritis intersticial con acumulaciones focales de

neutrófilos, células mononucleares y fibrosis pueden también presentarse, así como evidencia de hemorragia dispersa, trombosis, y necrosis como resultado de CID. Los hallazgos en perros con encefalitis por CAV-1 incluyen espongiosis moderada, necrosis neuronal y hemorragia (Fujimoto, 1957).

Histopatológicamente, los cambios causados por la enfermedad, fueron clasificados de la siguiente manera: 1) degeneración parenquimal, tal como necrosis hepática centro lobular, nefrosis, focos necróticos y necrobióticos en varios órganos, 2) actividad del sistema retículo endotelial, 3) disturbios circulatorios, como edema, hiperemia y hemorragias, 4) inclusiones nucleares características (con contenido de DNA y RNA) ocurre en varias células en casi todas las capas germinales (Fujimoto, 1957).

La necrosis eosinofílica en el hígado no es patognomónica, pero este es un hallazgo característico de la enfermedad (Fujimoto, 1957).

Los cuerpos de inclusión viral pueden ser encontrados en células endoteliales de los vasos en las meninges, la córnea, el glomérulo renal, y en las tonsilas (Sykes, 2014).

Los principales cambios histopatológicos son encontrados en el hígado y las células endoteliales. El contenido de la sangre se incrementa, y los vasos de mayor tamaño están muy dilatados. La distensión de los sinusoides causa presión en las células hepáticas. Las células endoteliales de los sinusoides y las células de Kupfer están enormemente ensanchadas y degeneradas (Hagan *et al.*, 1988).

Las inclusiones nucleares ocurren en grado variable en las células hepáticas, así como también en las células de revestimiento de los sinusoides, las células de Kupfer y las células endoteliales de las venas. Rubarth consideraba que el daño primario sería en las células endoteliales; y los disturbios circulatorios serían de segunda importancia (Hagan *et al.*, 1988).

En el cerebro las efusiones serosas frecuentemente ocurren bajo la pía madre y hay infiltraciones celulares alrededor de los vasos sanguíneos. Las células endoteliales de los vasos sanguíneos a menudo están hinchadas y degeneradas, y muchas de las pequeñas venas están llenas con tales células (Hagan *et al.*, 1988).

Las inclusiones intranucleares son encontradas inicialmente en las células de Kupfer y después en células viables del parénquima hepático. La enfermedad hepática de subaguda a crónica están marcadas por focos necróticos esporádicos con infiltración celular de neutrófilos, células mononucleares y plasma y son encontrados en perros con inmunidad parcial que sobreviven a los estadios iniciales de la infección (Greene, 2012).

A la examinación histopatológica el hígado mostro congestión marcada y coagulación y necrosis multifocal con grandes cuerpos de inclusión intranuclear basofílicos en los hepatocitos (Wigton *et al.*, 1976).

Cuerpos de inclusión intranucleares acidofílicos o basofílicos pueden ser fácilmente encontrados en hepatocitos y el epitelio de la glándula adrenal y biliar (Williams y Barker, 2001; Boomkens *et al.*, 2004).

El incremento de los virus en el núcleo, es un indicativo de la acumulación de material antigénico específico, esto comienza en la membrana nuclear y se esparce desde allí hasta el interior del núcleo, con la formación gradual de gránulos más grandes. Subsecuentemente allí aparecen los cuerpos de inclusión homogéneos característicos de la infección (Coffin *et al.*, 1953).

Los cuerpos de inclusión pueden ser encontrados fácilmente en la mayoría de los casos, pero en algunas ocasiones estos no son numerosos. Estos ocurren en las células endoteliales del bazo, ganglios linfáticos, el sistema vascular del cerebro, los sinusoides del hígado y con poca frecuencia en otras partes. Pueden ser encontrados en células endoteliales de los pequeños vasos sanguíneos, especialmente en el cerebro y el glomérulo del riñón. Estos siempre son intranucleares y acidofílicos. El material cromático de los núcleos afectados se rompe y margina, dejando un área central clara en que se pueden encontrar los cuerpos de inclusión (Hagan *et al.*, 1988).

Por lo general no hay más de un cuerpo de inclusión en cada núcleo, pero pueden verse ocasionalmente múltiples cuerpos de inclusión. Pueden ser redondas u ovals. Estos pueden ser encontrados en secciones de tejido o en preparaciones de tejido de hígado fresco (Hagan *et al.*, 1988).



Puede encontrarse infiltrado inflamatorio de células mononucleares en las regiones peritoneales del hígado, el intersticio de los pulmones y dentro de las meninges (Williams y Barker, 2001).

Ocurren alteraciones histológicas en otros órganos como resultado del daño endotelial causado por el virus (Greene, 2012).

Las inclusiones virales en el riñón son encontradas inicialmente en el glomérulo renal y pueden encontrarse después en el endotelio vascular tubular renal. Acumulaciones focales intersticiales de neutrófilos y de células mononucleares son encontradas en la corteza renal y la medula (Greene, 2012).

Los órganos linfoides como los ganglios linfáticos, tonsilas y el bazo se encuentran congestionados con infiltrado de células mononucleares y neutrófilos. Los folículos linfoides están dispersos con áreas centrales de focos necróticos. Los cuerpos de inclusión pueden encontrarse en células vasculares endoteliales e histiocitos (Greene, 2012).

Las lesiones renales varían desde cuerpos de inclusión basofílicos largos aislados en el endotelio del glomérulo en infecciones rápidas y fatales hasta nefritis intersticial donde se presentan principalmente linfocitos y plasmocitos en perros sobrevivientes que fueron infectados (Wigton *et al.*, 1976).

Los alveolos pulmonares están engrosados con acumulación de células séptales y linfoides peri bronquiales. Los alveolos en las áreas consolidadas están llenos de exudado constituidos por eritrocitos, fibrina y fluidos. Degeneración vascular generalizada, hemorragia y necrosis de tejidos están asociadas con la presencia de trombos de fibrina intravasculares (Greene, 2012).

Las células endoteliales en los vasos de meninges se encuentran hinchados, y descamados y contienen inclusiones intranucleares. Acúmulos de células mononucleares están presentes alrededor de los vasos pequeños a través del parénquima del SNC (Greene, 2012).

Los cambios oculares están caracterizados por iridociclitis granulomatosa con disrupción del endotelio corneal y edema corneal. Los vasos ciliares e iridiales están congestionados con células inflamatorias las cuales están también presentes en el iris y el ángulo de filtración (Greene, 2012)

### 2.11. Prevención

La hepatitis infecciosa canina causada por AVC-1 ha sido controlada eficientemente con el uso de vacunas y prácticamente eliminada de la población perros domésticos debido a la vacunación. Aun se observan algunos casos de manera esporádica en perros que no fueron vacunados adecuadamente durante la etapa de cachorros (Greene, 2012).

Una parte de los cachorros se inmuniza pasivamente con el calostro. El periodo de supervivencia de los anticuerpos transferidos a ellos de esa forma es de 8,6 días, de tal manera que el título ha descendido lo suficiente a las 5-7 semanas para poder inmunizar activamente a los cachorros con éxito (Christoph, 1981).

La duración de la inmunidad pasiva adquirida en el cachorro es dependiente de la concentración de anticuerpos de la hembra y es adquirida por los cachorros mediante el calostro (Greene, 2012; Hagan *et al.*, 1988).

Los neonatos están protegidos contra infecciones adenovirales por los anticuerpos maternos, el nivel de estos generalmente empieza a decaer alrededor de la quinta a la séptima semana de edad. Vacunas de virus inactivado y de virus vivo modificado (VVM) están comercialmente disponibles. Las vacunas inactivadas no producen la enfermedad en perros, pero tienen que ser administradas frecuentemente para mantener títulos protectores. La inmunidad de por vida es producida por vacunas de VVM. La vacunación con VVM de CAV-1 está asociada con enfermedad ocular y renal, mientras que la vacunación con VVM de adenovirus canino tipo 2 (AVC-2) no lo está, pero en algunas ocasiones resulta en signos respiratorios leves (Wong *et al.*, 2012).

Desde que las vacunas de VVM de AVC-2 son más seguras que las de VVM de AVC-1 y que produce protección cruzada contra AVC-1, esta es la vacuna más comúnmente usada (Wong *et al.*, 2012).

Un ataque de la enfermedad confiere a los perros una inmunidad sólida y permanente. Sin embargo los animales inmunes pueden eliminar el virus en su orina durante largos periodos de tiempo (Hagan *et al.*, 1988).

El adenovirus es típicamente muy antigénico, y los anticuerpos producidos por cadenas homologas pueden proveer de inmunidad (Williams y Barker, 2001).

En 1954 Cabasso y colaboradores reportaron la propagación exitosa del virus de la hepatitis canina *in vitro*. Esto llevo a la atenuación del virus en cultivos celulares e hizo posible el desarrollo de una efectiva vacuna de virus vivo (Gocke *et al.*, 1967).

Se sabe que la inoculación con vacunas de virus vivo atenuado de AVC-1 inducen reacciones adversas como nefritis intersticial y opacidad corneal. Por lo tanto, se desarrolló una vacuna que contiene AVC-2, un patógeno que causa traqueo bronquitis infecciosa (TBI) y que tiene las mismas características antigénicas que AVC-1, esta vacuna es usada por lo tanto para prevenir ambas infecciones (Taguchi *et al.*, 2011).

Se sabe que las vacunas de AVC-1 atenuadas producen opacidades pasajeras uni o bilaterales de la córnea y que el virus se excreta en la orina. De forma preferente se emplea la vacuna de AVC-2 de virus vivos atenuados, que proporciona protección cruzada contra las cepas de AVC-1, ya que tienen una tendencia muy pequeña a originar opacidades corneales o uveítis y el virus no se elimina por la orina (Kahn *et al.*, 2007).

Al igual que otras virosis caninas importantes, la vacunación es la base de la prevención de la infección por AVC-1. Las vacunas más utilizadas frente al AVC tipo 1 emplean cepas de AVC-2, las cuales, mediante la producción de anticuerpos con reacción cruzada, proporcionaran una respuesta inmunitaria protectora sin las complicaciones, como el edema corneal, observadas a menudo tras la vacunación con vacunas que utilizan cepas de AVC-1. La duración de la inmunidad después de la inmunización con vacunas de VVM de AVC-2 es probablemente prolongada y se recomienda la revacunación cada 3 años después de una serie inicial sistémica con revacunación al año de edad (Ettinger y Feldman, 2007).

AVC-1 protege a los perros contra sí mismo y contra el AVC-2, y AVC-2 protege a los perros contra sí mismo y contra AVC-1. Consecuentemente hay vacunas disponibles que protegen a los perros contra ambos tipos de adenovirus canino (Hagan et al., 1988).

Las vacunas inactivas de AVC-1 y AVC-2 no fueron mercadeadas durante mucho tiempo debido a que su eficacia era inferior que los productos de VVM y requerían de adyuvantes mismos que los hacían alergénicos. Las vacunas de VVM de AVC-1 ofrecían una protección inmune sólida, pero las reacciones post-vacúnales fueron la preocupación. Una desventaja potencial era que los virus de las vacunas de AVC-1 atenuadas se localizaban en el riñón y causaban nefritis intersticial subclínica leve y la eliminación persistente del virus vacunal. Fue necesario incrementar los pasajes del virus en cultivos celulares, para reducir la prevalencia de la eliminación del virus en la orina (Greene, 2012; Sykes, 2014).

AVC-1 ha sido atenuado mediante transferencias en perros, hurones y cultivos de riñones de cerdo. Algunas cepas de vacunas atenuadas de AVC-1 pueden causar opacidad corneal y uveítis con problemas persistentes de queratitis intersticial, edema corneal y glaucoma secundario. Para superar estos efectos adversos, muchas vacunas comerciales ahora contienen una cepa atenuada de AVC-2 en lugar de AVC-1 para proteger contra HIC, (Hagan *et al.*, 1988).

Las vacunas vivas modificadas de AVC-2 raramente, y si alguna vez, produce enfermedad renal u ocular cuando es administrada por las rutas que se practican (intramuscular, intranasal, subcutánea), sin embargo el virus vacunal puede localizarse y ser eliminado por las vías respiratorias altas (Greene, 2012).

La vida media de los anticuerpos contra CAV-1 es de 8.6 días. La inmunización contra HIC es exitosa cuando los títulos de anticuerpos derivados de la madre disminuyen por debajo de 100, lo cual puede ocurrir al inicio de la 5 a 7 semana de edad. El nivel de los anticuerpos derivados de la madre para HIC en el cachorro neonato descienden a concentraciones insignificantes alrededor de la semana 14 a 16 (Greene, 2012).

Debido a que las vacunas de adenovirus son administradas en cachorros con una inmunidad materna desconocida contra HIC o distemper canino (DC),

estas deberían ser administradas cuando los cachorros cumplan de 8 a 10 semanas de nacidos, y una vez más 4 semanas después (Hagan *et al.*, 1988).

Los perros son adecuadamente protegidos contra infecciones por AVC-1 por los títulos de anticuerpos heterópicos producidos cuando se usan vacunas contra AVC-2; sin embargo la respuesta de anticuerpos homotípicos es usualmente mejor (Greene, 2012).

Las vacunas parenterales de virus vivo modificado de AVC-2 se han convertido en el pilar de la protección contra infecciones virulentas de AVC -1. El bajo rango de complicaciones post-vacúnales y la adecuada protección heteróloga ofrece grandes ventajas. Las vacunas de AVC -2 son administradas vía parenteral cuando se tiene la intención de proteger contra HIC, y existen las preparaciones intranasales para prevenir infecciones respiratorias (Greene, 2012).

El esquema de vacunación recomendado con cualquier vacuna para la protección contra HIC involucra por lo menos dos dosis, administradas con separación de 3 a 4 semanas, la primera de 8 a 10 y la segunda de 12 a 14 semanas de edad. La vacunación más temprana y más frecuente será recomendada en áreas de alta prevalencia. Las infecciones esporádicas de HIC serán notadas en cachorros con sus vacunaciones retrasadas. La infección nunca ha sido reportada en animales adultos que fueron protegidos adecuadamente durante cachorros. La vacuna puede ser administrada cada 3 años. La vacunación anual, fue practicada en el pasado, pero no es requerida debido a la larga y fuerte duración de las vacunas de virus vivo modificado (Greene, 2012; Sykes, 2014).

## **2.12. Tratamiento**

No existe un tratamiento específico dirigido al virus, por lo que el tratamiento se centra en la administración de cuidados sintomáticos y el control de los signos clínicos y complicaciones. La fluidoterapia intravenosa para restituir las pérdidas por vómitos y diarreas es importante, así como la administración de hemoderivados (sangre completa, plasma fresco o congelado fresco) para tratar las complicaciones derivadas de las hemorragias y la CID. En los pacientes con signos neurológicos derivados de encefalopatía hepática, la administración de

lactulosa por enema (o por vía oral si el paciente no vomita y tolera la medicación oral) puede ayudar a reducir las concentraciones circulantes de encefalotoxinas (Ettinger y Feldman, 2007).

La falla hepática fulminante debida a la necrosis hepatocelular es una causa común de muerte en perros que no sobreviven a la fase aguda de la enfermedad. En la ausencia de factores de complicación la recuperación clínica y la reparación hepatocelular puede ocurrir con necrosis centrilobular. La terapia será de soporte siempre y cuando exista tiempo para la reparación hepatocelular (Greene, 2012).

La deshidratación y la coagulación intravascular diseminada requieren la administración de fluidos, plasma o transfusiones de sangre completa y anticoagulantes. La hiperamonemia debido al daño hepático y renal puede ser corregida por la administración oral de antibióticos no absorbibles y lactulosa y por la administración oral o parenteral de potasio y acidificantes de orina. La terapia de soporte puede facilitar la recuperación clínica de los animales infectados, siempre que haya tiempo para la regeneración hepatocelular. Pueden ser usados antibióticos de amplio espectro para controlar las complicaciones bacterianas (Gavier-Widen *et al.*, 2012; Sykes, 2014; Williams y Barker, 2001). La colocación inmediata de un catéter intravenoso permanente es necesaria en perros severamente afectados; sin embargo, a causa de la incapacidad de coagulación, se debe de evitar la hemorragia excesiva al ser colocado. La fluido terapia con fluidos isotónicos poli iónicos como la solución Ringer ayudara a corregir las pérdidas provocadas por el vómito y la diarrea y ayudara a disminuir la temperatura corporal. Los animales que estén demasiado decaídos como para beber o que continúen vomitando se les deberán administrar fluidos para cubrir los requerimientos de mantenimiento (45ml/kg) por la vía parenteral (Greene, 2012).

La terapia de fluidos debe ser agresiva con supervisión cuidadosa y evitando la sobre hidratación, debido al incremento en la permeabilidad vascular y la hipoalbuminemia (Sykes, 2014).

Los electrolitos séricos deben valorarse con frecuencia, puesto que puede desarrollarse hiponatremia e hipopotasemia como resultado de las pérdidas que se presentan por vómito, diarrea o diuresis osmótica inducida por la administración

de glucosa. Muchos perros con infecciones por CAV-1 desarrollan encefalopatía hepática. En estos la hipopotasemia promueve la producción de amoníaco en el túbulo renal y alcalosis metabólica, que intensifican los efectos encefalopáticos de hiperamonemia (Hoskins, 1993).

Otros medicamentos que pueden estar indicados incluyen antieméticos, antiácidos, sucralfato, transfusiones de sangre completa o plasma y coloides. La nutrición parcial o total parenteral puede ser indicada para perros severamente afectados que no toleran la alimentación enteral. Los perros con CID pueden requerir de tratamiento con adición en el plasma de heparina. Después de que la tinción con fluoresceína no haya mostrado evidencia de ulceración corneal, los perros con edema corneal severo y uveítis pueden ser tratados con preparaciones oftálmicas tópicas que contengan glucocorticoides y atropina para prevenir el desarrollo de glaucoma (Sykes, 2014).

Las transfusiones de sangre están indicadas si se sospecha agotamiento de factores de coagulación, se presenta trombocitopenia o se observa tendencia al sangrado. Si el perro sufre encefalopatía debido a insuficiencia hepática, una transfusión de sangre puede empeorar su estado neurológico, puesto que la sangre contiene una gran cantidad de proteínas y en ocasiones cantidades sustanciales de amoníaco (Hoskins, 1993).

El tratamiento para CID depende del estado del déficit de coagulación. A causa de la insuficiente síntesis hepática, puede ser necesario el reemplazo de los factores de coagulación y plaquetas por plasma fresco o sangre completa en conjunto con una terapia anticoagulante cuando está presente la marcada incapacidad de coagulación (Greene, 2012).

Existe la posibilidad de que ocurra hipoglicemia que es el responsable del estado comatoso, deberán ser administrados bolos intravenosos del 50% de glucosa (0.5ml/kg) durante un periodo de cinco minutos. Es probable que la hipoglucemia sea recurrente si la infusión continua de glucosa hipertónica no se mantiene. Las infusiones de glucosa hipertónica deberían continuar en un rango no mayor que 0.5 a 0.9 g/kg/hr para un uso eficiente. La terapia para disminuir las concentraciones de amoníaco en sangre está dirigida a reducir el catabolismo de

las proteínas por las bacterias del colon y la reabsorción en los túbulos renales (Greene, 2012).

La producción de amoniaco por la degradación de proteínas en el intestino puede reducirse por disminución del consumo de la cantidad de proteínas y por la detención de la gastroenteritis hemorrágica. El colon puede ser evacuado por enemas para su limpieza y acidificación que alivia la estasis intestinal y retarda la absorción de amoniaco. Antibióticos orales no absorbibles han sido usados para reducir la producción de amoniaco por bacterias en el intestino. La acidificación del contenido del colon puede ser logrado mediante la alimentación vía oral con lactulosa en animales que no presentan vómito (Greene, 2012).

La reabsorción renal de amoniaco puede ser reducida por la administración de potasio ya sea oral o parenteral y la corrección de la alcalosis metabólica. La acidificación de la orina con acidificantes no tóxicos como el ácido ascórbico puede reducir satisfactoriamente la reabsorción del riñón (Greene, 2012).

### **2.13. Diagnóstico Diferencial**

Se debe diferenciar de otras enfermedades virales como la enteritis por parvovirus y el distemper canino, infecciones entéricas virales y bacterianas, hepatotoxicidades (por ejemplo con hongos), fiebre de las montañas rocosas, cuerpos extraños en tracto gastrointestinal, indiscreción alimentaria, leptospirosis, infecciones diseminadas por hongos (especialmente candidiasis sistémica), infecciones por protozoarios sistémicos (especialmente sarcocistosis, toxoplasmosis o tripanosomiasis africana) neoplasia hematológica (especialmente linfoma) (Sykes, 2014).

Las dificultades del diagnostica diferencial estriban, sobre todo, en descartar el moquillo y las amigdalitis de distinta etiología. Los cachorros de menos de ocho semanas de edad enferman pocas veces de moquillo. En cambio, la HIC se observa a menudo en los de edades comprendidas entre unos días y algunas semanas. Es muy común confundir la hepatitis con el estadio catarral inicial de moquillo. Sin embargo en este no se observa leucopenia intensa. Apenas



hay proteinuria. Las amigdalitis de otro origen son más benignas, de menor duración casi siempre y a menudo apiréticas. Faltan las alteraciones hemáticas o son más ligeras (Christoph, 1981).

En la leptospirosis, la proteinuria suele ser más intensa y de más duración, se observan a menudo signos de insuficiencia renal y la ictericia, si existe, es más acusada. El curso sobreagudo de la hepatitis hace pensar muchas veces en intoxicación. La necropsia aclara las dudas (comprobación de corpúsculos nucleares de inclusión, imagen necropsica típica de HIC con distrofia hepática de color amarillo rojizo, edema de la pared de la vesícula, hemorragias) (Christoph, 1981).

La rabia y el distemper canino deberán ser considerados en el diagnóstico diferencial de HIC en especies susceptibles que exhiben signos nerviosos. La ausencia de corpúsculos de Negri y/o antígenos de rabia por el test de fluorescencia de anticuerpos nos ayuda a descartar rabia. Todas las familias susceptibles al adenovirus canino son también susceptibles al virus del distemper canino (Williams y Barker, 2001).

Microscópicamente el virus del distemper canino típicamente desencadena necrosis neuronal, gliosis y está asociado a inflamación linfoplasmocítica en la materia gris del sistema nervioso central, con desmielinización en la materia blanca, en contraste con vasculitis y gliosis poco asociada en animales infectados con CAV-1. Las inclusiones intranucleares e intraplasmocíticas del virus del distemper canino están presentes en las neuronas y en la astrogliá, en cambio las inclusiones intranucleares son observadas en células endoteliales vasculares en la infección con adenovirus (Williams y Barker, 2001).

#### **2.14. Métodos Diagnósticos de HIC**

El complejo sintomático siguiente hace pensar en HIC: enfermedad general febril de presentación repentina con amigdalitis, tumefacción de ganglios linfáticos submandibulares, inflamación serosa de la conjuntiva, signos de alteración

hepática, proteinuria transitoria, vómitos y diarreas hemorrágicas o ligera ictericia cetrina (Christoph, 1981).

En el curso tienen particular valor la depresión persistente y variable de un día a otro del estado general sin localización orgánica, así como la gráfica de temperatura de dos o tres cúspides siendo la última curva subfebril y de carácter intermitente, la delgadez y la larga convalecencia. La opacidad lechosa de la córnea tiene valor patognomónico. La leucopenia, la proteinuria transitoria y las pruebas hepáticas positivas son valiosas también para el diagnóstico. A tal efecto es útil el examen serológico de la sangre (Christoph, 1981).

Se debe sospechar de HIC en cualquier perro menor de un año de edad con un esquema de vacunación cuestionable y signos como fiebre, respiratorios, gastrointestinales y enfermedad hepática, y especialmente en cualquier perro joven que desarrolle edema corneal. El diagnóstico es fácilmente alcanzado a la necropsia cuando son encontrados los característicos cuerpos de inclusión intranucleares característicos, pero la sensibilidad y especificidad de este hallazgo es desconocido. Los cuerpos de inclusión pueden ser observados en muestras de biopsia de hígado o tejido obtenido e la necropsia (Sykes, 2014).

Normalmente, el comienzo brusco y las hemorragias sugieren hepatitis infecciosa canina. El diagnóstico se confirma mediante aislamiento del virus, por inmunofluorescencia o la visualización en el hígado de los cuerpos de inclusión intranucleares característicos, (Kahn *et al.*, 2007).

El diagnóstico clínico de HIC se establece con base en la historia de vacunación, signos clínicos y anomalías de laboratorio. El diagnóstico definitivo puede realizarse por pruebas serológicas, aislamiento del virus, titulación inmunofluorescente, o apoyado en los resultados de lesiones histopatológicas (Hoskins, 1993).

Para el aislamiento del virus. AVC-1 puede ser aislado en una gran variedad de tipos de células, en perros con la enfermedad aguda cualquier fluido corporal o tejido es candidato a tener suficiente virus para su aislamiento. Los cultivos son evaluados buscando el efecto citopático con cuerpos de inclusión

intranuclear, y la presencia de AVC-1 es confirmada mediante inmunofluorescencia (Sykes, 2014).

Los métodos de reacción en cadena de polimerasa (PCR) e inmunohistoquímica son confiables y rápidos para detectar AVC-1 en fijados de formalina, y parafina de secciones de hígado (Chouinard *et al.*, 1998)

Los hallazgos hematológicos tempranos de HIC son leucopenia, con linfopenia y neutropenia. La neutrofilia y la linfocitosis ocurren después en perros que se recuperan de la fase clínica sin complicaciones, un incremento en los linfocitos teñidos de negro (activos) y eritrocitos nucleados pueden ser encontrados (Sykes, 2014).

La confirmación del diagnóstico e identificación de infecciones causadas por AVC-1 y AVC-2 son usualmente basadas en el aislamiento del virus, observación por microscopía electrónica y test serológicos, tales como inhibición de la hemaglutinación, suero neutralización y ELISA han sido utilizados en la detección de CAV, (Bulut *et al.*, 2013; Wong *et al.*, 2012).

El grado de incremento en la actividad de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa, y la fosfatasa alcalina en el suero depende del tiempo en el que se tomó la muestra y el grado de necrosis hepática. La moderada o marcada bilirubinuria es frecuentemente encontrada debido al bajo umbral renal para la bilirrubina conjugada en el perro; la hiperbilirubinemia es poco común (Greene, 2012).

Es de importancia diagnóstica, el incremento en ALT, una medida de necrosis hepatocelular, es a menudo desproporcionadamente mayor que el bilirrubina en suero, a pesar de la naturaleza difusa de la lesión hepática. Esta disparidad, que es típica de HIC y la diferencia de muchas otras causas de necrosis hepática extensa, resulta de la naturaleza predominante de la necrosis centrilobular alrededor de las vénulas hepáticas (Greene, 2012).

Las anomalías de coagulación características de CID son más marcadas durante la fase de viremia de la enfermedad. Puede presentarse trombocitopenia con o sin alteraciones de la función plaquetaria. Se pueden encontrar prolongaciones de tiempo variables en el tiempo de protrombina, tiempo

de protrombina parcial activada y el tiempo de trombina, disminución de la actividad del factor VIII, incremento en los productos de degradación de fibrina y fibrinógeno. La proteinuria (principalmente albuminuria) es un reflejo del daño renal causado por el virus y puede ser encontrado mediante un urianálisis con concentraciones mayores que 50mg/dL (Greene, 2012).

La paracentesis abdominal da como resultado un fluido que varía en color y va desde el amarillo claro hasta el rojo brillante, dependiendo de la cantidad de sangre presente. Este es usualmente un exudado con células inflamatorias y con un contenido proteico mayor que 5.29 g/dL. Una citología de medula ósea refleja el cambio dramático en los leucocitos en circulación periférica. Los megacariocitos están ausentes o disminuidos durante la fase de viremia de la enfermedad, y los que están presentes pueden tener alteraciones morfológicas (Greene, 2012).

El fluido cerebroespinal está dentro de los límites de referencia en perros con signos neurológicos causado por hepatoencefalopatía, este es usualmente anormal en perros que desarrollan encefalitis no supurativa por la localización del virus dentro del cerebro. La concentración de proteínas son mayores que 30 mg/dL con un incremento de pleocitosis mononuclear (por encima de 10 células/ $\mu$ L. el humor acuoso también tiene un incremento en las concentraciones de células y proteínas asociado con uveítis anterior (Greene, 2012).

Los test serológicos para su diagnóstico incluyen virus neutralización, ensayo de hemaglutinación indirecta, fijación del complemento, inmuno difusión, y análisis de la enzima ligada al inmunosorbente. Estos test usualmente muestran títulos altos después de la infección con virus virulentos en contraste con las vacunas de virus vivo modificado (Greene, 2012).

Los test serológicos disponibles comercialmente para la detección de IgG e IgM contra el AVC-1, incluyen ensayos de ELISA, inhibición de la hemaglutinación seroneutralización. Desafortunadamente los perros con la enfermedad aguda pueden morir antes de desarrollar anticuerpos contra el virus (Sykes, 2014).

CAV-1 puede ser aislado por que es altamente resistente y muy fácilmente se replica e cultivos celulares de muchas especies, incluido el perro. Típicamente el adenovirus induce cito patologías incluidos el agrupamiento de

células del huésped y la separación de las mono capas con la formación de cuerpos de inclusión intranucleares. Cuando la viremia comienza en el día 5 post infección, CAV-1 puede ser cultivado de cualquier tejido del cuerpo o secreción. El virus es aislado en la cámara anterior del ojo durante la fase moderada de uveítis antes de la infiltración de anticuerpos y la formación de complejos inmunes (Greene, 2012).

El riñón es el lugar más persistente de localización del virus, y CAV-1 puede ser aislado de la orina por lo menos de 6 a 9 meses después de la infección inicial. Las técnicas de inmunofluorescencia son usadas experimentalmente para confirmar la presencia del virus dentro de varios tejidos. Este método ha ayudado a localizar los sitios de replicación viral, la diseminación del virus dentro de las células, y la presencia de antígenos virales en cuerpos de inclusión. Los procedimientos de inmunoperoxidasa, aplicados a fijados de formalina, y muestras de tejido fijados con parafina, han detectado virus almacenados en tejidos hepáticos por hasta 6 años (Greene, 2012).

El uso del ensayo de reacción en cadena de polimerasa convencional para la detección de AVC-1 en muestras clínicas de isopados nasal, rectal, ocular y sanguíneo, así como también de tejido obtenido en la necropsia, han sido. Aquí se incluyen ensayos que diferencian entre AVC-1 y AVC-2 y representa una de los métodos más rápidos para el diagnóstico de la enfermedad antemortem (Sykes, 2014).

El adenovirus canino tipo-1 y adenovirus canino tipo-2 pueden ser identificados en el laboratorio por test de hemaglutinación y neutralización, pero es muy difícil diferenciar un espécimen de otro, especialmente cuando la infección ocurre en el tracto digestivo (Hu *et al*, 2001).

El adenovirus canino tipo-1 fue identificado por la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y secuencia de nucleótidos, (Gerhold *et al*, 2007).

Un procedimiento de inmunoperoxidasa de avidina-biotina fue optimizado para la detección de antígenos de adenovirus canino en fijados de formalina, e incrustados de parafina de hígado. La estabilidad a largo plazo del antígeno viral

fue comprobada mediante la exitosa demostración del virus en tejido de hígado preservado hasta por 6 años de perros con HIC, (Rakich *et al*, 1986).

### III. CONCLUSIONES.

Aunque actualmente la hepatitis infecciosa canina es una enfermedad que se ve o se diagnostica poco en la clínica gracias a la efectividad de la vacunación, sigue siendo una enfermedad altamente contagiosa y de pronóstico poco favorable para los animales que la desarrollan. Las diferentes formas en que la enfermedad se presenta, la amplia gama de signos clínicos que provoca, además de que no existe un tratamiento específico contra la enfermedad. Otro factor que complica las cosas es que el diagnóstico se confirma solo con test serológicos o el aislamiento y observación del virus. El factor más importante que contribuye a que se siga presentando la enfermedad, es que los animales domésticos o salvajes que presentaron la enfermedad y se recuperaron o presentaron la forma subclínica siguen eliminando el virus por hasta nueve meses en la orina, lo que los convierte en una fuente de infección importante para los animales no vacunados. La manera más eficaz de evitar la enfermedad es la prevención con la vacunación adecuada durante la etapa joven del animal. En la actualidad se usan vacunas de virus vivo modificado de adenovirus canino tipo 2 las cuales causan inmunidad cruzada y crean anticuerpos contra ambas cepas de adenovirus 1 y 2, y son altamente efectivas, además del hecho de que no causan enfermedad o efectos adversos en el perro. No obstante los animales expuestos a la enfermedad generan una respuesta inmune fuerte contra futuras infecciones y además se confieren anticuerpos de madre a cachorros.

#### IV. LITERATURA CITADA.

- 1.-Aguirre, G., Carmichael, L. y Bistner, S. (1975). Corneal Endothelium in Viral Induced Anterior Uveitis. Ultrastructural Changes Following Canine Adenovirus Type 1 Infection. *Archives of Ophthalmology*, 93(3), pp.219-24.
- 2.-Assaf, R., Turgeon, D., St-Jacques, C. y Hamelin, C. (1985). Endonucléases de restriction: isolement et identification d'une souche d'adénovirus canin de type 1. *Can Vet J*, [online] 26(7), pp.209-211. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1680088/> [Consultado 5 Ene. 2016].
- 3.-Bacha, W. y Bacha, L. (2001). *Atlas color de Histología Veterinaria*. 2nd ed. Buenos Aires, República Argentina: Inter-Médica, p.123.
- 4.-Boomkens, S., Penning, L., Egberink, H., van den Ingh, T. y Rothuizen, J. (2004). Hepatitis with special reference to dogs. A review on the pathogenesis and infectious etiologies, including unpublished results of recent own studies. *Veterinary Quarterly*, [online] 26(3), pp.107-114. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/01652176.2004.9695174> [Consultado 3 Ene. 2016].
- 5.-Bulut, O., Yapici, O., Avci, O., Simsek, A., Atli, K., Dik, I., Yavru, S., Hasircioglu, S., Kale, M. y Mamak, N. (2013). The Serological and Virological Investigation of Canine Adenovirus Infection on the Dogs. *The Scientific World Journal*, [online] 2013, pp.1-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3800580/> [Consultado 8 Dic. 2015].
- 6.-Carmichael, L. (1964). The Pathogenesis of Ocular Lesions of Infectious Canine Hepatitis. *Pathology veterinary journal*, 1(1), pp.73-95.
- 7.-Carmichael, L. (1965). The Pathogenesis of Ocular Lesions of Infectious Canine Hepatitis. II. Experimental Ocular Hypersensitivity Produced by the Virus. *Pathology veterinary*, 2, pp.344-359.
- 8.-Caudell, D., Confer A., Fulton, R., Berry, A., Saliki, J., Fent, G. y Ritchey, J. (2005). Diagnosis of Infectious Canine Hepatitis Virus (CAV-1) Infection in Puppies with Encephalopathy. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 17(1), pp.58-61.
- 9.-Chouinard, L., Martineau, D., Forget, C. y Girard, C. (1998). Use of Polymerase Chain Reaction and Immunohistochemistry for Detection of Canine Adenovirus Type 1 in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Liver of Dogs with Chronic Hepatitis or Cirrhosis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 10(4), pp.320-325.
- 10.-Christoph, H. (1981). *Clínica de las enfermedades del perro*. Zaragoza, España: Acribia, pp.797-802.



- 11.-Coffin, D., Coons, A. y Cabasso, V. (1953). A histological study of infectious canine hepatitis by means of fluorescent antibody. *Journal of Experimental Medicine*, 98(1), pp.13-20.
- 12.-Cunningham, J. y Klein, B. (2013). *Cunningham's textbook of veterinary physiology*. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders, pp.292-294.
- 13.-Curtis, R. y Barnett, K. (1983). The 'blue eye' phenomenon. *Veterinary Record*, [online] 112(15), pp.347-353. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6304988> [Consultado 6 Ene. 2016].
- 14.-da Silveira, V. y Filho, J. (2016). *Anatomía Y Fisiología Hepática*. [online] Disponible en: <http://www.cirugiasanchinarro.com/sites/default/files/gonzales02.pdf> [Consultado 19 Nov. 2015].
- 15.-Dieter, F. (1960). Infectious Canine Hepatitis. *Iowa State University Veterinarian*, [online] 22(2), pp.102-103. Disponible en: [http://lib.dr.iastate.edu/iowastate\\_veterinarian/vol22/iss2/14](http://lib.dr.iastate.edu/iowastate_veterinarian/vol22/iss2/14). [Consultado 10 Dic. 2015].
- 16.-Ettinger, S. y Feldman, E. (2007). *Tratado de medicina interna veterinaria: Enfermedades del perro y el gato*. 6a. ed. Madrid, España: Elsevier, pp.648-649.
- 17.-Fujimoto, Y. (1957). ]Studies on infectious canine hepatitis I. *JAP. J. VET. RES.*, [online] 5(2), pp.51-72. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2115/1707>. [Consultado 3 Dic. 2015].
- 18.-Gavier-Widen, D., Meredith, A. y Duff, J. (2012). *Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe*. [online] Google Books. Disponible en: [https://books.google.com.mx/books?id=1AhA83QihAQC&pg=PT478&lpg=PT478&dq=rubarths+disease&source=bl&ots=i19FUZhIH1&sig=Dci8sm7q\\_B7m4SvIUyjpI\\_f\\_OvU&hl=es&sa=X&ved=0CE8Q6AEwCTgeahUKEwik8aHpqYTJAhUOz2MKHU1FCzo#v=onepage&q=rubarths%20disease&f=false](https://books.google.com.mx/books?id=1AhA83QihAQC&pg=PT478&lpg=PT478&dq=rubarths+disease&source=bl&ots=i19FUZhIH1&sig=Dci8sm7q_B7m4SvIUyjpI_f_OvU&hl=es&sa=X&ved=0CE8Q6AEwCTgeahUKEwik8aHpqYTJAhUOz2MKHU1FCzo#v=onepage&q=rubarths%20disease&f=false) [Consultado 9 Nov. 2015].
- 19.-Gocke, D., Presig, R., Morris, T., McKay, D. y Bradley, S. (1967). Experimental Viral Hepatitis in the Dog: Production of Persistent Disease in Partially Immune Animals\*. *Journal of Clinical Investigation*, 46(9), pp.1506-1517.
- 20.-Greene, C. (2012). *Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp.42-48.
- 21.-Gur, S. y Acar, A. (2009). A retrospective investigation of canine adenovirus (CAV) infection in adult dogs in Turkey: article. *Journal of the South African Veterinary Association*, 80(2)84-6.
- 22.-Guyton, A. y Hall, J. (2011). *Tratado de fisiología médica*. 12<sup>a</sup>. Ed. Madrid: Elsevier España, pp.839-840.

- 23.-Hagan, W., Bruner, D. y Timoney, J. (1988). *Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals*. 8th ed. Ithaca: Comstock Pub. Associates, pp.533-537.
- 24.-Hib, J. e Ishii de Sato, C. (2001). *Histología de Di Fiore texto y atlas*. Buenos Aires: El Ateneo, pp.233-244.
- 25.-Hoskins, J. (1993). *Pediatría veterinaria perros y gatos*. México: Interamericana-McGraw Hill, pp.245-247.
- 26.-Kahn, C., Line, S. y Allen, D. (2007). *Manual Merck de veterinaria*. 9ª. ed. Barcelona: Océano, pp.626-628.
- 27.-König, H. y Liebich, H. (2011). *Anatomía de los Animales Domésticos Tomo 2, órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso*. 2a. ed. Panamericana, pp.74-79.
- 28.-Park, N., Lee, M., Kurkure, N. y Cho, H. (2007). Canine Adenovirus Type 1 infection of a Eurasian River Otter (*Lutra lutra*). *Veterinary Pathology*, 44(4), pp.536-539.
- 29.-Pratelli, A., Martella, V., Elia, G., Tempesta, M., Guarda, F., Capucchio, M., Carmichael, L. y Buonavoglia, C. (2001). Severe Enteric Disease in an Animal Shelter Associated with Dual Infections by Canine Adenovirus Type 1 and Canine Coronavirus. *Journal of Veterinary Medicine Series B*, [online] 48(5), pp.385-392. Disponible en: [http://www.readcube.com/articles/10.1046%2Fj.1439-0450.2001.00466.x?r3\\_referer=wol&tracking\\_action=preview\\_click&show\\_checkout=1&purchase\\_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase\\_site\\_license=LICENSE\\_DENIED](http://www.readcube.com/articles/10.1046%2Fj.1439-0450.2001.00466.x?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase_site_license=LICENSE_DENIED) [Consultado 1 Dic. 2015].
- 30.-Rakich, P., Prasse, K., Lukert, P. y Cornelius, L. (1986). Immunohistochemical Detection of Canine Adenovirus in Paraffin Sections of Liver. *Veterinary Pathology*, 23(4), pp.478-484.
- 31.-Sisson, S. y Grossman, J. (2002). *Anatomía de los animales domésticos tomo II*. 5ª ed. Barcelona: MASSON, pp.1705-1708.
- 32.-Sykes, J. (2014). *Canine and Feline Infectious Diseases*. [online] Google Books. Disponible en: [https://books.google.com.mx/books?id=cb0kTIIb8HgC&pg=PT464&lpg=PT464&dq=rubarths+disease&source=bl&ots=kdY\\_HRDqV\\_&sig=K2Ky80W6LI2o3Ofdpd8fKu7ISJA&hl=es&sa=X&ved=0CB4Q6AEwATgeahUKEwik8aHpqYTJAhUOz2MKHU1FCzo#v=onepage&q=rubarths%20disease&f=false](https://books.google.com.mx/books?id=cb0kTIIb8HgC&pg=PT464&lpg=PT464&dq=rubarths+disease&source=bl&ots=kdY_HRDqV_&sig=K2Ky80W6LI2o3Ofdpd8fKu7ISJA&hl=es&sa=X&ved=0CB4Q6AEwATgeahUKEwik8aHpqYTJAhUOz2MKHU1FCzo#v=onepage&q=rubarths%20disease&f=false) [Consultado 15 Dic . 2015].
- 33.-Taguchi, M., Namikawa, K., Maruo, T., Orito, K., Lynch, J. y Sahara, H. (2011). Antibody titers for canine parvovirus type-2, canine distemper virus, and canine adenovirus type-1 in adult household dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, [online] 52(9), pp.983-986. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157073/> [Consultado 4 Ene. 2016].

- 34.-Trigo Tavera, F. (1998). *Patología sistémica veterinaria*. 3a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, pp.113-114.
- 35.-Wigton, D., Kociba, G. y Hoover, E. (1976). Infectious Canine Hepatitis: Animal Model for Viral-induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Blood*, 47(2), pp.287-296.
- 36.-Williams, E. y Barker, I. (2001). *Infectious diseases of wild mammals*. 3rd ed. Ames: Iowa State University Press, pp.202-210.
- 37.-Wong, V., Marche, C. y Simko, E. (2012). Infectious canine hepatitis associated with prednisone treatment. *The Canadian Veterinary Journal*, [online] 53(11), pp.1219-1221. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474583/> [ Consultado 18 Ene. 2016].
- 38.-Zuckerman, A., Alwen, J. y Fulton, F. (1967). Adenovirus Infection of Human Embryo Liver Cells. *Nature*, 214(5088), pp.606-608.