Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

Actualización en el diagnóstico y el tratamiento del virus de la Leucemia Felina en felinos domésticos

TESINA

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Mercedes Ines AQUINO ROJAS

ASESOR

Rosa Amelia PERALES CAMACHO

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Aquino, M. (2024). *Actualización en el diagnóstico y el tratamiento del virus de la Leucemia Felina en felinos domésticos*. [Tesina de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Mercedes Ines Aquino Rojas
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	42090782
URL de ORCID	
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Rosa Amelia Perales Camacho
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	29595704
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-3390-1388
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Viviana Rosa Fernández Paredes
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09801890
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Roberto César Dávila Fernández
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09894279
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Dennis Alexander Navarro Mamani
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	70444236

Datos de investigación	
Línea de investigación	B.4.1.8. Medicina y animales menores
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos Facultad de Medicina Veterinaria País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Borja Latitud: -12.0815915 Longitud: -76.9877331
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Diciembre 2023 – Abril 2024
URL de disciplinas OCDE	Ciencia veterinaria https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.03.01

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO

PROGRAMA DE TUTORÍA EN INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO POR LA MODALIDAD DE EXAMEN DE APTITUD PROFESIONAL

En el auditorio principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día jueves 30 de mayo de 2024, a las 12:00 horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral **Nº005-PROGR-TUTORIA /FMV-2024**, integrado por los siguientes profesores:

MV. FERNÁNDEZ PAREDES VIVIANA ROSA	**Presidente del Jurado**
MV. MSc. PERALES CAMACHO ROSA AMELIA	**Tutora**
MV. Mg. DÁVILA FERNÁNDEZ ROBERTO CÉSAR	**Miembro del Jurado**
MV. Mg. NAVARRO MAMANI, DENNIS ALEXANDER	**Miembro del Jurado**

Luego de la instalación del Jurado a cargo del Presidente y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Doña: **MERCEDES INES AQUINO ROJAS**, para optar el Título Profesional de Médico Veterinaria, procedió a la sustentación pública de la Tesina:

"ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA LEUCEMIA FELINA EN FELINOS DOMÉSTICOS"

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Tutor y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **quince (15)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesina, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL, DE MÉDICO VETERINARIA** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que esta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **12:50 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de la Tesina en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

Fernández Paredes, Viviana Rosa, MV. Prof. Asociado TC

Perales Camacho Rosa Amelia : MV. MSc. Prof. Principal DE

UNMSM
Firmado digitalmente por DAVILA FERNANDEZ Roberto Cesar FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 20.06.2024 13:57:07 -05:00

Dávila Fernández Roberto César: MV. Mg. Prof. Asociado, DE

Navarro Mamani Dennis Alexander Mg. Mg. Prof. Auxiliar DE

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

Facultad de Medicina Veterinaria

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral N°005-PROGR-TUTORIA /FMV-2024

PRESIDENTE: .....
FERNÁNDEZ PAREDES VIVIANA ROSA

MIEMBROS : .....
PERALES CAMACHO ROSA AMELIA
ASESORA DE LA TESIS

UNMSM Firmado digitalmente por DAVILA FERNANDEZ Roberto Cesar FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 20.06.2024 13:56:46 -05:00

: .....
DÁVILA FERNÁNDEZ ROBERTO CÉSAR

: .....
NAVARRO MAMANI, DENNIS ALEXANDER

San Borja, 17 de junio del 2024

Vº Bº

UNMSM Firmado digitalmente por SANTIANI ACOSTA Alexei Vicent FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 21.06.2024 08:54:02 -05:00

.....
Dr. Alexei Vicent Santiani Acosta
Director EPMV

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Vicerrectorado de Investigación y Posgrado

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo ROSA AMELIA PERALES CAMACHO en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Directoral N° Nº 005-PROGR-TUTORIA /FMV-2024 de la tesis/monografía/informe de investigación/trabajo académico, cuyo título es "Actualización en el Diagnóstico y el Tratamiento del Virus de la Leucemia Felina en Felinos Domésticos", presentado por el bachiller/magíster/egresado/licenciado/estudiante a Mercedes Ines Aquino ROJAS,para optar el grado/título/especialidad de MÉDICO VETERINARIO. CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y deSimilitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según larevisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documentoevaluado cuenta con el porcentaje de 11 % de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorioinstitucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Firma del Asesor

DNI: 29595704

Nombres y apellidos del asesor: Rosa Amelia Perales Camacho



DEDICATORIA

A Dios por darme la vida, mantenerme con bien y mostrarme siempre el camino correcto, a la Virgen María por jamás soltarme de la mano en todo este largo proceso que para mi significó un antes y un después en mi vida profesional y personal.

A mis amados hijos, que son mi mayor inspiración para esforzarme y ser mejor cada día.

A mí padre por todo su esfuerzo y sus días incansables de trabajo para que nunca nos falte nada.

A mí madre, mi mayor ejemplo, la persona que me enseñó a ser aguerrida, luchadora y a darlo todo por sus hijas.

A mis hermanas, mis confidentes y mi red de apoyo en momentos que marcaron mi vida.

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios por haberme permitido llegar hasta aquí, por cada señal puesta en mi camino siempre y apoyarme en mis momentos de debilidad.

Gracias a mis hijitos por los días que tuvieron que pasar en mi ausencia, a Alejandro por demostrarme madurez a sus cortos 9 años y comprender el significado del trabajo en equipo. A Fernandita que también logró sobrellevar este largo proceso con mucha alegría. Y que, si alguna vez leen esto, les quiero decir hijitos míos, que todo es posible cuando se trabaja con perseverancia, mucho esfuerzo y sacrificio.

Gracias a mis padres por todo el apoyo que me brindaron desde siempre, por brindarme valores de trabajo, honestidad y respeto.

Gracias a la Fam. Flores Cárdenas, por confiar en mí siempre, darme ánimos y apoyarme siempre que lo he necesitado.

Gracias a mamita Nila, por todo el amor y su paciencia inagotable que les brindó a mis hijitos durante estos meses que duró este trabajo, por su entrega y ser una madre y abuela ejemplar.

Gracias a mi asesora, Dra Rosa Perales, pilar importante de este momento, que sin su confianza y apoyo incondicional desde el día 1 no podría haber sido posible cerrar este capítulo en mi vida profesional. Gracias por ser mas que una docente, mas que una excelente profesional para mí, fue guía y luz en mi camino, fue calma en mis momentos tristes brindándome su calor de madre siempre. Gracias infinitas

Gracias a Sócrates, a quien Dios me lo puso en mi camino en el momento indicado para alegrar mis días y enseñarme a amar. Gracias por soportarme, por regalarme una hermosa familia y decidir transitar este camino de vida a mi lado, que a pesar de ser retador creo que siempre logramos salir con éxito en cuanto reto se nos presente, así como este. Por eso y por mucho más siempre estaré agradecida y orgullosa del equipo que formamos. Te amo.

INDICE

CONTENIDO	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISION BIBLIOGRAFICA	3
2.1. Etiología de la Leucemia Felina	3
2.1.1 Forma endógena	7
2.1.2 Forma exógena	7
2.2. Prevalencia	11
2.3. Transmisión	14
2.3.1 Transmisión Horizontal	14
2.3.2 Transmisión Vertical	14
2.3.3 Transmisión Iatrogénica	15
2.4. Factores de riesgo	16
2.5. Patogenia	18
2.5.1 Infección abortiva	21
2.5.2 Infección regresiva	21
2.5.3 Infección Progresiva	22
2.5.4 Infección focal	23
2.6. Presentación Clínica del ViLeF	23
2.6.1 Neoplasia	24
2.6.2 Trastornos Hematológicos	27
2.6.3 Inmunosupresión	27
2.7. Métodos diagnósticos del ViLeF	28
2.7.1 Métodos indirectos	29
2.7.1.1 IFA	29
2.7.1.2 ELISA	30
2.7.1.3 Inmunocromatografía	32
2.7.2 Métodos directos	33
2.7.2.1 PCR	33
2.7.2.2 RT-PCR	34

2.8. Tratamiento 40
2.8.1 Tratamiento de acuerdo a signos clínicos 40
2.8.2 Tratamiento en Neoplasias 43
2.8.3 Tratamiento en trastornos hematológicos 43
2.8.4 Tratamiento con antivirales e Inmunomoduladores 44
2.9. Prevención y Control del ViLeF 52
2.9.1 Prevención 52
2.9.2 Control 52
2.9.3 Vacunación 54
III. OBJETIVOS 59
3.1. Objetivo general 59
3.2. Objetivos específicos 59
IV. METODOLOGIA 60
4.1. Área de estudio. 60
4.2. Diseño de investigación. 60
4.3. Población y muestra. 60
4.4. Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información. 60
4.4.1 Materiales. 60
4.4.2 Criterios de selección. 61
4.4.2.1 Criterios de inclusión. 61
4.4.2.2 Criterios de exclusión. 61
4.5. Procedimiento de recolección. 61
4.5.1 Identificación y selección de la información. 61
4.5.2 recuperación de la información. 61
V. CONCLUSION 62
VI. BIBLIOGRAFIA 66

RESUMEN

El Virus de Leucemia Felina (ViLeF) es causante de una de las principales infecciones retrovirales en los gatos domésticos, llegando a ser la principal causa de morbilidad y mortalidad. Es una enfermedad de distribución mundial y sus seroprevalencias son variables entre los países del mundo. Debido a su carácter inmunosupresor el cual desencadena alteraciones en distintos órganos conllevando a la muerte y que aún no exista una terapia específica para controlar la enfermedad, el diagnóstico temprano y la interpretación precisa de las pruebas diagnósticas resultan ser una herramienta de vital importancia para brindar un tratamiento rápido y oportuno para el paciente. En la actualidad se dispone de una variedad de pruebas serológicas (Pruebas de ELISA e Inmunocromatografía) para diagnosticar el ViLeF, sin embargo, estas pruebas no son realizadas de manera rutinaria en la clínica de felinos domésticos en nuestro país a pesar de ser recomendados, siendo en la mayoría de veces utilizadas solo para descartar o confirmar ante la sospecha de la enfermedad debido al alto costo. Así mismo, para un diagnóstico confirmatorio en casos de falsos negativos o falsos positivos, se está optando por el uso de pruebas moleculares como el PCR, ya que estas pruebas son más sensibles y específicas, resultando favorable para un pronto diagnóstico y así poder brindar un tratamiento de acuerdo a la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. Actualmente se dispone de terapia antiviral para su uso en los felinos domésticos los cuales ayudan al paciente a mejorar su calidad de vida, entre los más usados y estudiados están la zidovudina, raltegravir y los inmunoestimuladores. En este trabajo de investigación se recopiló evidencia y actualización de las pruebas diagnósticas más usadas, de acuerdo a la sintomatología y curso de la enfermedad, Así como una revisión de algunos de los tratamientos más utilizados que hayan demostrado evidencia científica.

Palabras clave: ViLeF, gatos, diagnóstico, tratamiento, ELISA, PCR.

ABSTRACT

The Feline Leukemia Virus (FeLV) is the cause of one of the main retroviral infections in domestic cats, becoming the main cause of morbidity and mortality. It is a disease with worldwide distribution and its seroprevalences are variable among the countries of the world. Due to its immunosuppressive nature which triggers alterations in different organs leading to death and that there is still no specific therapy to control the disease, early diagnosis and accurate interpretation of diagnostic tests turn out to be a vitally important tool to provide a Quick and timely treatment for the patient. Currently, a variety of serological tests (ELISA tests and Immunochromatography) are available to diagnose ViLeF, however, these tests are not routinely performed in the domestic feline clinic in our country despite being recommended, being Most of the time they are used only to rule out or confirm the suspicion of the disease due to the high cost. Likewise, for a confirmatory diagnosis in cases of false negatives or false positives, the use of molecular tests such as PCR is being chosen, since these tests are more sensitive and specific, being favorable for a prompt diagnosis and thus being able to provide a treatment according to the phase of the disease in which the patient is. Currently, antiviral therapy is available for use in domestic felines which helps the patient improve their quality of life. Among the most used and studied are zidovudine, raltegravir and immunostimulators. In this research work, evidence and updating of the most used diagnostic tests were compiled, according to the symptoms and course of the disease, as well as a review of some of the most used treatments that have demonstrated scientific evidence.

Keywords: ViLeF, cats, diagnosis, treatment, ELISA, PCR.

LISTA DE CUADROS

N°	Titulo	Pág.
Cuadro 1.	Principales características diferenciales de los subgrupos de ViLeF	8
Cuadro 2.	Prevalencia de antígeno del ViLeF y anticuerpo del VIF en muestras de diferentes regiones.	12
Cuadro 3.	Prevalencia de antígeno del ViLeF en algunos países de Latinoamérica.	13
Cuadro 4.	Prevalencia de antígeno del ViLeF en algunos distritos de Lima – Perú.	13
Cuadro 5.	Caracterización de posibles resultados de la infección por ViLeF y resultados de las pruebas que los definen.	20
Cuadro 6.	Aspectos clínicos de los linfomas y su asociación con el ViLeF.	25
Cuadro 7.	Principales Cebadores utilizados para la caracterización de los subgrupos del ViLeF	33
Cuadro 8.	Características específicas de los métodos de detección del ViLeF	37
Cuadro 9.	Tipos de Vacunas para ViLeF.	54
Cuadro 10.	Protocolo de Vacunación para gatos de 2 años en adelante.	58
Cuadro 11.	Protocolo de vacunación para gatos no vacunados.	58

LISTA DE FIGURAS

N°	Titulo	Pág.
Figura 1.	Organización genómica de Leucemia Felina	4
Figura 2	Estructura del Virus de Leucemia Felina	5
Figura 3.	Replicación del Virus de Leucemia Felina	10
Figura 4.	Vías de transmisión del ViLeF	15
Figura 5.	Interpretación de los resultados de ELISA y Quant RealPCR.	36
Figura 6.	Algoritmo de diagnóstico del ViLeF	39

I. INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades más frecuentes causantes de muertes en felinos domésticos, además de algunas especies de felinos silvestres, se encuentra la ocasionada por el Virus de la Leucemia Felina (ViLeF). Esta enfermedad tiene gran relevancia en la salud felina, no solo por la severidad de las manifestaciones clínicas en los pacientes, sino también por la complejidad diagnóstica que puede representar. El rango de prevalencias es amplio entre distintos estudios y zonas geográficas, probablemente por influencia de los factores de riesgo, las condiciones clínicas de los gatos y las pruebas diagnósticas utilizadas. La Leucemia Felina es una enfermedad de alta mortalidad y morbilidad, teniendo así un gran impacto mundial en la salud de los felinos domésticos (Meli *et al*., 2010; Little, 2011; Hartmann, 2012; Risi *et al*., 2012; Canto *et al*., 2019).

William Jarret en 1964 describió al ViLeF por primera vez, al encontrar mediante microscopía electrónica, partículas virales en células tumorales de un gato con linfosarcoma, evidenciando así que el virus podría transmitirse y causar la misma enfermedad al ser inyectado de forma experimental en gatos clínicamente sanos. Demostrándose así que la presencia del virus sería un factor determinante para el desarrollo de linfosarcoma en felinos (Willett y Hosie, 2013).

El ViLeF es un retrovirus del género *Gammaretrovirus* capaz de afectar a todos los gatos domésticos a nivel mundial y a algunas especies de felinos silvestres. Es altamente mutagénico gracias al genoma de dos cadenas de ARN que, al ingresar a la célula, logra transcribirse en el ADN, integrándose al genoma de la célula huésped para así llamarse provirus. El cual mediante división celular serán copiadas a las células hijas (Hartmann y Levy, 2017).

El diagnóstico habitual para el ViLeF es de tipo serológico, los más comunes son las basadas en la tecnología de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), un método sencillo que obtiene resultados rápidos; no obstante, en algunas situaciones, estos métodos de diagnóstico presentan

desventajas como la aparición de falsos positivos por reacciones cruzadas, anticuerpos maternos o vacunas, y falsos negativos por falta de anticuerpos por tiempo corto de exposición al patógeno o por concentraciones bajas del antígeno (Beall *et al*., 2019)

Debido a estas desventajas que presentan las pruebas serológicas, se han realizado diferentes trabajos de investigación para diagnosticar estos patógenos por medio de métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o PCR en tiempo real (PCR-RT) para detectar un ADN copia a partir del ARN viral, permitiendo la diferenciación entre los virus. Es por eso que en algunas investigaciones se ha incorporado a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como método diagnóstico del ViLeF haciendo posible la disminución de errores en el diagnóstico para esta enfermedad (Galdo-Novo *et al*., 2016; Little *et al.,* 2020).

Los gatos infectados con ViLeF requieren de un manejo y cuidado especial, y siempre que los reciban podrían vivir muchos años con buena salud. La mayoría de los gatos infectados pueden tratarse con terapia sintomática específica para cada gato de acuerdo a la fase en la que se encuentre. El uso de antivirales como los inmunomoduladores se usan comúnmente en gatos infectados por ViLeF con resultados prometedores en algunos estudios no controlado, pero estos efectos generalmente no se observan en ensayos diseñados adecuadamente, faltando pruebas claras de su eficacia. La quimioterapia antiviral sólo está indicada en casos excepcionales de infección por ViLeF, debido a falta de eficacia comprobada de muchos antivirales y también a su alta toxicidad en los gatos (Hartmann, 2015)

En el presente trabajo se brindará una actualización acerca de metodologías diagnósticas y estudios de tratamiento publicados para el ViLeF, con el fin de ser un aporte más al Médico Veterinario en la resolución de esta enfermedad que cada vez más se observa en nuestra clínica.

II. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

2.1. Etiología de la Leucemia Viral Felina

La leucemia viral felina es una enfermedad altamente patógena, que afecta a los gatos domésticos de todo el mundo Se propuso que aproximadamente cerca de un tercio de las muertes de pacientes que presentaban tumores eran causadas por el ViLeF, y un número aún mayor de muertes por anemia relacionada con ViLeF e infecciones secundarias causadas por los efectos supresores del virus sobre la médula ósea y el sistema inmunológico (Luckman y Gates, 2017).

El Virus de la Leucemia Felina (Feline leukemia virus en inglés FeLV) es un virus ARN monocatenario, pertenece a la familia *Retroviridae,* subfamilia *Orthoretrovirinae* del género *Gammaretrovirus*, presente en los felinos domésticos y en otros felinos silvestres como la pantera de florida (*Puma concolor coryi*), lince ibérico (*Lynx pardinus*) y jaguarundis (*Puma yagouaroundi*) (Filoni *et al*., 2012).

En el siguiente esquema se puede observar la taxonomía y ubicación del ViLeF dentro de la familia de los retrovirus (ICTV, 2022):

Familia: *Retroviridae*

Subfamilia: *Orthoretrovirinae*

Género: *Alpharetrovirus*

Género: *Betaretrovirus*

Género: *Deltaretrovirus*

Género: *Epsilonretrovirus*

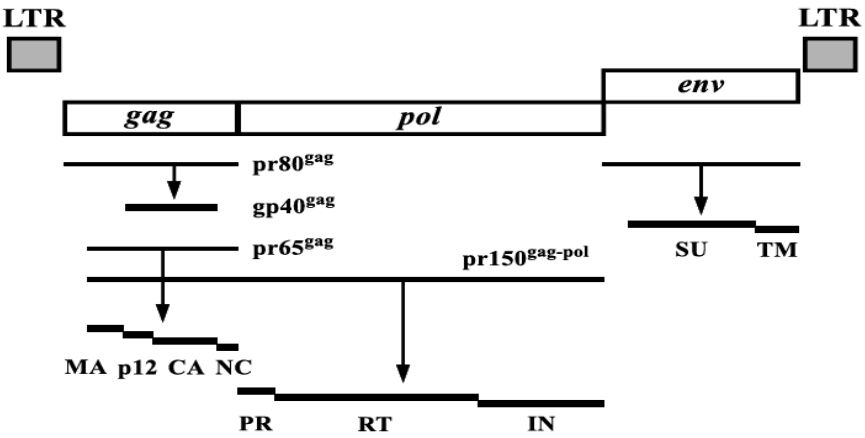
Género: *Gammaretrovirus*

Especie: Chick syncytial virus

Especie: Feline leukemia virus

El genoma viral del ViLeF está constituido por un ARN lineal monocatenario de 8,3 kb. El cual codifica proteínas estructurales y no estructurales *gag, pol, env*, flanqueados por repeticiones terminales largas (LTR) (figura 1). La transcripción está regulada por 5'-LTR. El genoma del ViLeF contiene dos ORF (del inglés open reading frame): uno para los genes *gag y pol*, y otro para los genes env (Zaberezhny *et al*., 2017; Chiu, 2018).

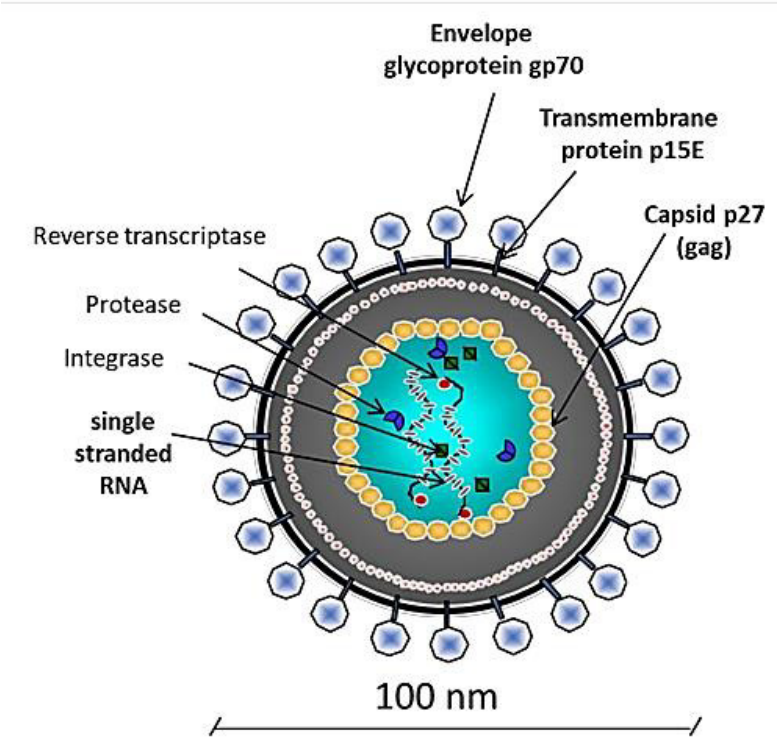
Figura 1. Organización genómica de Leucemia Felina



Fuente: Komina *et al*, 2019

El ViLeF posee un núcleo proteico con ARN monocatenario protegido por una envoltura, formada por una bicapa lipídica que contiene una glicoproteína de superficie gp70 y la proteína transmembrana p15E. El virus transporta enzimas, que incluyen la transcriptasa reversa (RT), la integrasa y la proteasa. En su nucleocápside contiene una proteína con un peso molecular de 27 kDa llamada p27 (Hofmann y Hartmann, 2020).

Figura 2. Estructura del Virus de Leucemia Felina



Fuente: R. Hofmann-Lehmann (2020)

A continuación, describiremos los tres genes más importantes que conforman al ViLeF los cuales codifican diferentes proteínas del virión: gag, pol, y env; ayudando a la replicación y estructuración del virus.

- **El gen *gag*** es el encargado de codificar las proteínas estructurales del núcleo: p10 (proteína de nucleocápside), p12 (función desconocida) p15E

(proteína de matriz), p27 (proteína de cápside), La p27 es una proteína que se encuentra en forma abundante en el citoplasma de las células infectadas con ViLeF, es por este motivo que la mayoría de pruebas inmunocromatográficas están desarrolladas para detectar esta proteína, que no solo la encontramos en el plasma, sino también en lágrimas y saliva (MacLachlan y Dubovi, 2016).

- **El gen *pol***, es el encargado de codificar las proteínas que tienen actividad enzimática (como la enzima transcriptasa reversa p80 la cual tiene la función de transformar el ARN en ácido desoxirribonucleico (ADN), y es capaz de funcionar como ribonucleasa permitiendo la escisión de la cadena de ARN desde un heterodúplex de ADN: ARN, la integrasa p46 la cual ayuda a la integración del ADN viral en el ADN genómico del huésped, y la proteasa p14, encargada de facilitar la maduración de la proteína viral (Hartmann y Levy, 2017; Hofmann-Lehmann *et al.,* 2018).

- **El gen *env*** se encarga de codificar a las proteínas p70 y p15e. La p70 determinará el subtipo del ViLeF y por lo tanto los anticuerpos anti-p70 serán específicos, neutralizando así al virus y concediéndole inmunidad ante posibles infecciones; por tal motivo la p70 es usada como objetivo en la elaboración de vacunas. Mientras que la proteína p15e participa en la respuesta inmune del hospedador, proporcionando de esta forma la permanencia del virus en las células (Colado y Pérez, 2012).

En la superficie de las células infectadas también podemos encontrar el antígeno especifico tumoral llamado FOCMA (Antígeno de membrana asociado con el *Oncornavirus* felino) el cual inducirá a la producción de anticuerpos para prevenir neoplasias tipo linfoides y mieloproliferativas provocadas por el virus (Vedbrat *et al*., 1983).

2.1.1. Forma endógena de ViLeF

El ViLeF endógeno (enViLeF) es un provirus de replicación defectuosa que está presente en los felinos. La expresión del ADN del provirus se limita a transcripciones subgenómicas que impiden el ensamblaje de virus infecciosos. Sin embargo, los fragmentos de ADN del enViLeF pueden recombinarse con ViLeF exógeno, originando virus recombinantes causantes de leucemia (Anai *et al*., 2012). El ViLeF endógeno y exógeno tienen aproximadamente un 86% de parecido en cuanto a secuencias de nucleótidos. Sus diferencias están en los genes *gag* y *env* como cambios de un solo nucleótido, así como inserciones o deleción (INDEL) y algunas mutaciones silenciosas acumuladas en regiones únicas del extremo 3' de la LTR (Polani y Roca, 2010).

2.1.2. Forma exógena de ViLeF

El virus de la Leucemia felina es un retrovirus exógeno, capaces de replicarse, los cuales se dividen en 4 subgrupos principales: A, B, C, T. Se diferencian en las secuencias de nucleótidos del gen *env* y en la especificidad del receptor. El Cuadro 1 muestra los 4 subgrupos más conocidos de ViLeF: ViLeF-A, ViLeF-B, ViLeF-C y ViLeF-T, mostrando el origen de cada uno de ellos, así como las enfermedades que generalmente van asociadas, cada uno de los subtipos utiliza receptores celulares distintos para iniciar la infección en la célula del huésped (Anai *et al.,* 2012).

Cuadro 1. Principales características diferenciales de los subgrupos de ViLeF.

Sub grupo viral	Frecuencia de aislamiento en gatos positivos	Enfermedad asociada
A	100% de los gatos virémicos. Levemente patógeno. Altamente contagioso	Neoplasia hematopoyética (linfoma de células T)
B	Resulta de la unión con ViLeF en el 50% o más de los gatos con enfermedad neoplásica (linfoma)	Enfermedades proliferativas y mieloproliferativas. En combinación con ViLeF-A, se hace virulento, no contagioso.
C	Surge de la mutación de ViLeF-A. Se aísla con poca frecuencia.	Anemia no regenerativa por aplasia pura de células rojas. No se replica y no es transmisible.
T	Surgió por evolución a partir del ViLeF-A Altamente citopático. Tropismo importante por células T.	Grave inmunosupresión (linfopenia, neutropenia)

Fuente: Calle-Restrepo *et al*. (2013)

ViLeF Subtipo A:

El ViLeF-A es aislado en todos los gatos infectados. Es el virus exógeno menos patógeno que se transmite por contagio horizontal. Es capaz de desarrollar una infección larga llegando a ocasionar en algunos casos linfomas de células T y problemas neurológicos (Greene, 2023).

- El receptor celular para el ingreso del ViLeF-A, es la proteína transportadora de tiamina felino llamado **THTR1**, que se encuentra ampliamente en tejidos celulares de los gatos (Helfer *et al*., 2010). En algunas investigaciones se mencionan que el ViLeF-A podría causar malabsorción de la tiamina en los gatos, con consecuencias patológicas (Mendoza *et al.,* 2013).

ViLeF Subtipo B:

El ViLeF-B se origina de la recombinación del ADN proviral de ViLef-A con secuencias de enViLeF presentes en el ADN celular del huésped (Sykes y Hartmann, 2014)**.** El ViLeF-B solo se encuentra presente cuando hay una coinfección con FeLV-A, por tal motivo no es virulento por sí solo, pero puede ser más patógena cuando se presenta coinfección con el tipo A, y se presenta en el 50% de enfermedades neoplásicas (Gómez y Passeri, 2013; Willett y Hosie. 2013; Powers *et al*., 2018), sin embargo, en infecciones experimentales causó linfoma en alrededor del 100% de los gatitos después de 1 año (Hartmann y Hofmann, 2020).

- Los receptores celulares para la entrada del ViLeF-B son el **Pit1** y **Pit2**, estas son proteínas transmembrana que funcionan como transportadores de fosfato dependientes de sodio (Shojima *et al*., 2006). Se ha demostrado que una mutación en la primera región variable de la envoltura del virus es importante para determinar si una variante FeLV-B puede infectar células con tanta eficacia utilizando Pit1 felino como Pit2 felino (Anderson *et al.,* 2001).

ViLeF Subtipo C:

El ViLeF-C se origina a partir de una mutación del gen *env* del ViLeF-A y está relacionado con aplasia de glóbulos rojos, demostrándose en investigaciones que al menos la tercera parte de los gatos positivos posee una severa anemia no regenerativa. Se menciona que el ViLeF-C podría generarse como mutante único para su huésped, en tal sentido, este muera en el huésped en el que se originó (Jarret *et al.,* 2012).

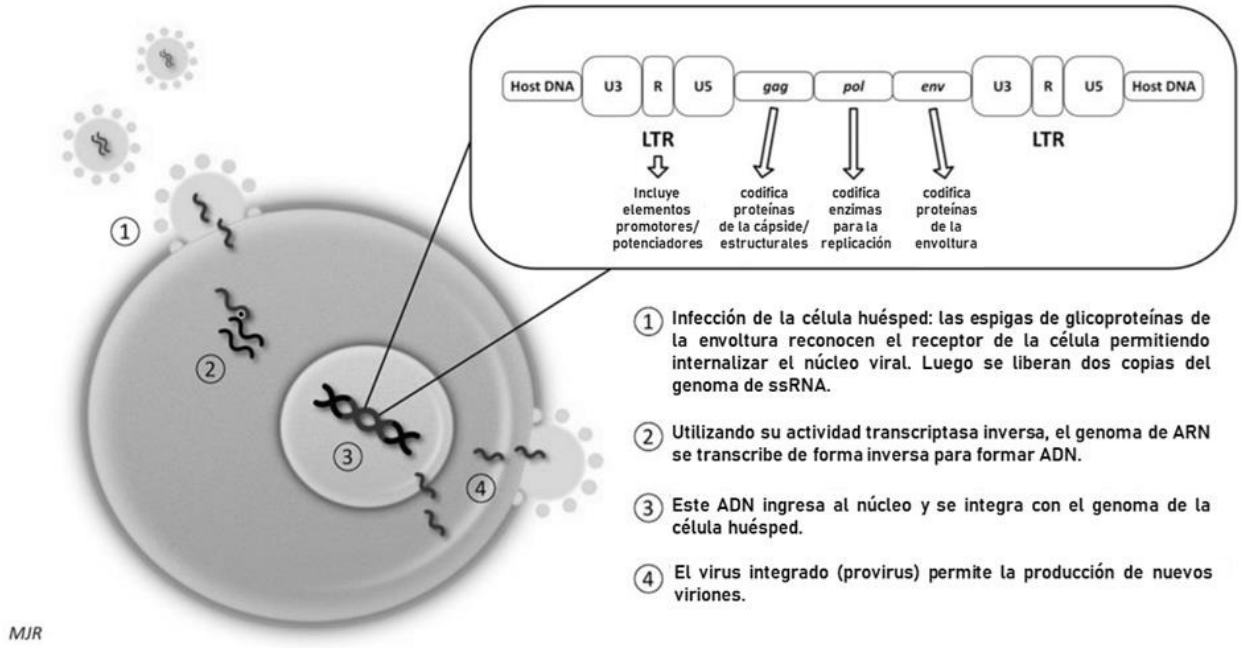
- El receptor para ViLeF-C es el **FLVCR**, una proteína de superficie de 560 aminoácidos con 12 dominios que atraviesan la membrana, que exporta hemo de los glóbulos rojos, demostrándose que FLVCR es necesario para la maduración eritroide (Chiabrando *et al*., 2012; Fleming y Hamza 2012).

ViLeF Subtipo T:

En un entorno experimental, se identificó ViLeF-T, que es altamente citolítico para los linfocitos T y es capaz de causar inmunosupresión grave (Lauring *et al*., 2002; Barnett *et al*., 2003).

- El ViLeF-T también tiene al **Pit-1** como receptor, como FeLV-B, pero los rangos de huéspedes de FeLV-B y FeLV-T no son exactamente iguales, por lo cual se cree un uso diferente de Pit-1 en el nivel posterior a la unión (Shojima et al. otros, 2006). ViLeF-T tiene una fusión defectuosa y requiere un cofactor, denominado FeLIX. Esta proteína celular, es una proteína de envoltura truncada codificada por un FeLV endógeno correspondiente a un dominio de unión al receptor, puede funcionar como una proteína transmembrana o como un componente soluble para facilitar el ingreso a la célula huésped (Anderson *et al*., 2000; Nakaya *et al*., 2010; Sakaguchi, 2015).

Figura 3. Replicación del Virus de Leucemia Felina



Fuente: R. Hofmann-Lehmann (2020)

Replicación viral:

Una vez que el ViLeF se ha adherido mediante la unión de las proteínas de envoltura con los receptores de la célula huésped, este se fusionará con la membrana celular e ingresará a dicha célula; una vez adentro, la partícula viral se desensambla liberando el ARN viral el cual se convertirá en ADN viral por medio de la enzima Transcriptasa reversa. Luego el ADN viral se transfiere al núcleo celular del huésped durante la división celular, integrándose en el ADN genómico del huésped gracias a la enzima integrasa y pasa a llamarse luego ADN proviral (Provirus). Posteriormente cuando la célula se activa, se generarán nuevos ARN genómico viral y ARN mensajero (ARNm) (transcripción) produciéndose así proteínas (traducción y procesamiento) los cuales se ensamblarán en la membrana de la célula huésped para construir nuevas partículas virales (ensamblaje) que viajarán al torrente sanguíneo y saliva. Además de las partículas virales, las células infectadas también liberarán el antígeno de la cápside p27 de ViLeF a la sangre (Hofmann y Hartmann, 2020).

2.2. Prevalencia

La Leucemia Felina es una enfermedad que se ha descrito en todo el mundo. Siendo más estudiada en países del primer mundo, realizando grandes trabajos de investigación como el que se muestra en el Cuadro 2, donde se evaluó los hallazgos de las pruebas de ViLeF y VIF desde el 2008 hasta el 2016. Tomando información, de una base de datos de laboratorio de referencia, que contenía resultados de gatos evaluados en el campo mediante pruebas en el punto de atención (PoC). Se analizaron cerca de 3 millones de resultados de pruebas diagnósticas de 68 países agrupados en siete regiones globales los cuales se observa en el cuadro 2. Estos estudios mostraron que, si bien es cierto las directrices para la prevención de infecciones han estado disponibles durante décadas, sigue siendo necesario mejorar el cumplimiento de las recomendaciones para las pruebas diagnósticas y la vacunación (Little *et al.,* 2020).

Cuadro 2. Prevalencia de antígeno del ViLeF y anticuerpo del VIF en muestras de diferentes regiones enviadas a un laboratorio de referencia (2008-2016).

Región (N° gatos testeados)	Prevalencia de antígeno de ViLeF (%)	Prevalencia de anticuerpos de ViLeF (%)
Norte América (2.5 millones)	4	5
Caribe (6882)	9	13
Latino América (9984)	13	7
Norte de Europa (95, 800)	7	7
Sur de Europa (206, 157)	12	12
Medio Oriente / África (4787)	14	14
Asia Pacifico (81,201)	6	13

Fuente: Buch J, Beall M, O'Connor T, et al

La prevalencia de ViLeF ha disminuido en las últimas décadas (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020). Por ejemplo, en Alemania se registró una disminución constante en la prevalencia del ViLeF del 6% al 1% observado al investigar la tasa de infección por ViLeF de 1993 a 2002 (Gleich *et al*., 2009). El descenso de la prevalencia fue probablemente el resultado de programas de pruebas diagnósticas y uso masivo de la vacunación. Sin embargo, recientes estudios han demostrado que la baja de prevalencia se ha estancado en muchos países y, por tanto, no debe descuidarse la concienciación y la prevención de esta mortal enfermedad (Hartmann y Hoffman, 2020).

En América Latina, en países como México, Ecuador, Colombia y Chile, se realizaron estudios de prevalencia para ViLeF, donde se evaluaron en algunos casos, los factores de riesgo que aumentarían la probabilidad de contraer la enfermedad, los cuales no tuvieron significancia en los resultados de estos estudios.

Cuadro 3. Prevalencia de antígeno del ViLeF en algunos países de Latinoamérica.

País de Latinoamérica		N° muestras	Prevalencia Ag ViLeF	Método diagnóstico	Referencia
México	E1	205	2.43 %	Inmunocromatografía	(Arellano et al., 2013)
	E2	407	15.2 %	Inmunocromatografía	(Lucas et al., 2018)
Ecuador	E1	384	20.3 %	Inmunocromatografía	(Acosta, 2019)
	E2	100	23 %	Inmunocromatografía	(Torres, 2014)
Colombia	E1	50	40 %	PCR	(Ospina et al., 2018)
	E1	327	12.2 %	ELISA	
	E2	92	32.60 %	Inmunocromatografía	(Molina y Orjuela, 2021)
Chile	E1	60	23 %	Inmunocromatografía	(Troncoso et al., 2012)
	E2	352	19.94 %	Inmunocromatografía	(Muñoz, 2005)

Fuente: Creación propia

En el Perú, también se llevaron a cabo algunos estudios en la ciudad de Lima; Entre los distritos en estudio estuvieron, Miraflores, San Martin de Porres, San Juan de Lurigancho y algunos distritos alrededor de Lima Centro. Los resultados evidenciados en el siguiente cuadro muestran la prevalencia del ViLeF en la población de gatos evaluados para cada distrito.

Cuadro 4. Prevalencia de antígeno del ViLeF en algunos distritos de Lima - Perú.

Distritos de Lima	N° muestras	Prevalencia Ag ViLeF	Método diagnóstico	Referencia
Miraflores	150	13.33 %	Elisa (IDEXX)	(Levy G., 2015)
San Martin de Porres	178	15.7 %	Elisa (IDEXX)	(Ospina K., 2022)
Lima Centro	449	11.58 %	Elisa (IDEXX)	(Sánchez, 2019)
San Juan de Lurigancho	160	37.7 %	RapidTest ANIGEN	(Ñacari, 2022)

Fuente: Creación propia

2.3. Transmisión

El Virus de la Leucemia Felina se puede transmitir por diferentes vías, por medio del contacto estrecho entre gatos infectados que excretan el virus (virémicos persistentes) y otros gatos. El virus se elimina mediante la saliva y la leche, en menor cantidad se puede encontrar en la orina y las heces (Cattori *et al.,* 2008). Y también existen otras vías de transmisión, como las mordeduras, estornudos, transfusiones de sangre y probablemente por pulgas (Sykes y Hartmann, 2014).

2.3.1 Transmisión horizontal

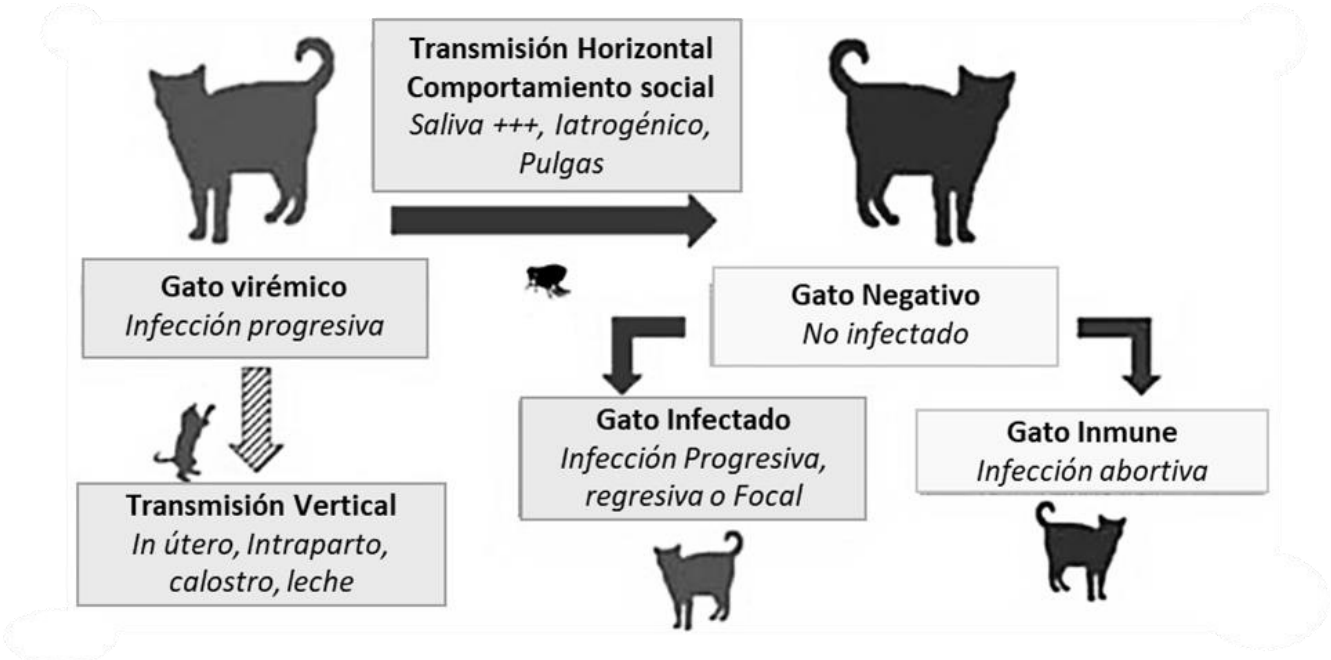
La transmisión horizontal se puede dar por acicalamiento mutuo, por estornudos, por compartir platos de comida y bebederos, compartir areneros, también por mordeduras y arañazos en las peleas, es decir por contacto directo (Troncoso *et al.,* 2012). Algunos autores mencionan la existencia de la transmisión del virus a través de las pulgas, luego de haber hallado ARN viral de ViLeF en las heces de pulgas, sin embargo, en el estudio no se ha determinado cual es la vía exacta de transmisión, si es por picadura o ingesta accidental de las pulgas por acicalamiento (Vobis *et al.,* 2003). Si bien la capacidad de infección del virus es alta, este no tiene la capacidad de sobrevivir durante largos periodos de tiempo sobre superficies secas en el medio ambiente, inactivándose en pocos segundos, por lo cual su transmisión a través de fómites es poco probable (Willett y Hosie, 2013).

2.3.2. Transmisión vertical

La transmisión vertical de la madre a los gatitos ocurre comúnmente en gatas FeLV positivo. Los gatitos recién nacidos pueden infectarse por vía transplacentaria de madre (progresiva o regresiva), Si se produce una infección intrauterina, es posible que se produzcan fallos reproductivos como reabsorción fetal, aborto y muerte neonatal, aunque hasta el 20% de los gatitos infectados verticalmente pueden sobrevivir el período neonatal y convertirse progresivamente en adultos infectados (Levy, 2004). Es posible que los gatitos

recién nacidos de gatas infectadas tengan resultados negativos en la prueba del antígeno ViLeF en el momento del nacimiento, pero podrían dar positivos en las siguientes semanas. Por lo tanto, si la madre o cualquier gatito de su camada está infectado, toda la familia debe ser considerada infectada y debe aislarse de los gatos no infectados. A su vez, no todos los gatitos de una madre infectada están necesariamente infectados; por lo tanto, se recomienda realizar pruebas a todos los gatitos individualmente (Dunham y Graham, 2008). (Fig. 4).

Figura 4. Vías de transmisión del ViLeF



Fuente: Dunham & Graham, 2008

2.3.3. Transmisión iatrogénica

La transmisión iatrogénica del virus se da mediante las transfusiones de sangre, de gatos donadores que presenten una infección progresiva. No obstante, se evidenció en recientes estudios que cuando se transfunde la sangre de un gato con infección regresiva, el felino receptor podría infectarse regresivamente o hasta presentar una infección progresiva (Hartmann, 2017). Los materiales e instrumentos quirúrgicos utilizados en gatos con la enfermedad y las agujas contaminadas, también representan una fuente de infección (MacLachlan y Dubovi, 2016).

2.4. Factores de Riesgo

El curso de la infección por ViLeF es muy variable en cada gato, esto dependerá mucho del estado inmunológico en el que se encuentre, así como su edad. Otro factor importante será la patogenicidad, el subtipo de virus y la carga viral expuesta al animal susceptible. Entre otros factores tenemos:

- **Edad:**

La edad en los gatos podría significar un factor determinante para el desarrollo de ViLeF esto indistintamente de si fue vacunado o adquirió inmunidad por exposición previa, esto debido a que la cantidad de receptores celulares para ViLeF disminuyen con la edad o también debido a la maduración de los macrófagos. Es por eso que se considera más susceptibles a los gatitos jóvenes hasta los 2 años (Palmero y Carballes, 2010; Willett y Hosie, 2013; Sykes y Hartmann, 2014).

Sin embargo en recientes estudios realizados en Estados Unidos y Reino Unido se pudo observar que los gatos adultos tenían más probabilidades de infectarse progresivamente con FeLV que los gatos jóvenes estos hallazgos resultan inesperados aunque resultarían de la mayor concientización actual para que se realicen pruebas de detección temprana de ViLeF y se pueda dar tratamiento de sostén antes de un desenlace fatal y así exista una esperanza de vida más larga (Gleich *et al*., 2009; Stavisky *et al*., 2017).

- **Sexo:**

La infección por ViLeF es frecuente tanto en gatos machos y hembras, dado a que el virus se transmite por contacto social. Sin embargo, en investigaciones recientes (por ejemplo, en los EE.UU., Alemania y Brasil), Se encontró un riesgo significativamente mayor de infección por ViLeF entre los gatos machos (Gleich *et al*., 2009).

Aunque se sabe que la transmisión del ViLeF ocurre comúnmente entre gatas y gatitos infectados y entre los gatos que viven en contacto cercano con otros por tiempo prolongado, al parecer el comportamiento agresivo, un

rasgo común del macho, juega un papel más importante de lo que se mencionó anteriormente (Goldkamp *et al*., 2008).

Este hallazgo es respaldado por diferentes estudios que dicen que: Los gatos sexualmente intactos se infectan con mayor frecuencia, que los gatos que exhiben un comportamiento agresivo tienen un mayor riesgo de infección por ViLeF, y que más del 8% de los gatos examinados por los veterinarios por lesiones de pelea estaban infectados, una prevalencia considerablemente mayor que la de la población de gatos sanos (Hartmann y Hofmann, 2020).

- **Ambiente y Hábitos Sociales:**

La interacción social del gato, tanto con el interior (indoor) como con el exterior (outdoor) son un factor importante para la infección y propagación del virus. Teniendo relación con la densidad poblacional felina asociado a que sean gatos vagabundos y expuestos a las peleas. Muestra de ello, se evidencia que, en algunos países europeos, y de Norte América alcanzan a tener una baja prevalencia de 1% para el caso de gatos indoor, en comparación a los gatos outdoor que llegan a superar el 20% de prevalencia (Lutz *et al*., 2009; Palmero y Carballe, 2010).

Los gatos no suelen mostrar signos evidentes de estrés o ansiedad. Estos rasgos suelen manifestarse como comportamientos negativos que se señalan como inapropiados o malos. Es en ese momento en que los tutores y veterinarios se darán cuenta de que será necesario encontrar la causa (Ellis *et al.,* 2013).

Los gatos suelen adaptarse con facilidad logrando vivir solos o en grupos mientras encuentren un lugar seguro y amigable. Los gatos eligen sus pares ideales cuando se encuentran en grupos, generalmente los afines a ellos. Los gatos expresan su afecto a través del acicalamiento mutuo y frotándose uno al otro. Al igual que compartir la comida, los bebederos y areneros dentro de grupos o colonias felinas promueven la diseminación del ViLeF (Willett y Hosie, 2013).

Los factores ambientales a su vez, juegan un papel importante. La prevalencia puede variar significativamente en los refugios o albergues de gatos, esto dependerá de sus estrategias de control y prevención de salud, así como las condiciones de higiene (Stavisky, 2017). A sí mismo, vivir en hogares de acaparadores de animales es un factor de riesgo para el ViLeF (así como para otros agentes infecciosos). Las personas acaparadoras de animales, acumulan animales en condiciones de hacinamiento sin nutrición, saneamiento y atención veterinaria adecuadas (Studer, 2019).

2.5. Patogenia

El conocimiento de la patogénesis, de los diferentes resultados de la infección y propagación del ViLeF en el gato, resulta muy importante para una interpretación óptima de los resultados de las pruebas diagnósticas, para la implementación de medidas terapéuticas apropiadas y para tomar las medidas preventivas adecuadas. El resultado de la infección por ViLeF es una batalla entre el virus y el sistema inmunológico del gato, especialmente en la fase inicial de la infección por ViLeF (Las primeras 12 semanas de la infección definirán el curso en la mayoría de los gatos), pero para algunos gatos, esta batalla será de por vida. En esos gatos, el equilibrio puede verse alterado por factores como la inmunosupresión, las coinfecciones o el cambio en el entorno, lo que provocaría un cambio en el resultado de la infección por ViLeF y en el pronóstico para el gato (Hartmann y Hofmann, 2020).

La infección por ViLeF suele comenzar en la mucosa de la orofaringe, llegando a las amígdalas y a los ganglios linfáticos locales, donde se da la replicación viral; es a partir de ahí, que el virus se disemina por todo el cuerpo por medio de los linfocitos y monocitos que han sido infectados en el tejido linfoide, dirigiéndose a los linfocitos B, linfocitos T (CD8 y CD4), monocitos, macrófagos del bazo y de los ganglios mesentéricos, así como también a la medula ósea, denominándose a esto, “viremia primaria”. Posteriormente, se da la replicación en la médula ósea ingresando su genoma a las células madres; originando así la presencia viral en su descendencia, principalmente plaquetas y leucocitos (Gómez y Guida, 2010).

Es así que se producen una gran cantidad de viriones, que ingresan al torrente sanguíneo provocando viremia al cabo de unas cuantas semanas (2 a 3 semanas). Provocando que las glándulas salivales y la mucosa intestinal se infecten, permitiendo que el virus se propague principalmente a través de la saliva y las heces. Debido a que estos tejidos se replican rápidamente, se produce "viremia secundaria" y posterior infección sistémica (Hartmann y Hofmann, 2020).

Torres *et al.* (2005) sugieren que todos los gatos infectados permanecerán infectados de por vida después de la exposición, pero este estado se puede revertir a un estado avirémico, en el que no hay ningún antígeno o virus cultivable presente en la sangre, pero el ADN proviral del ViLeF aún puede ser detectado en sangre mediante PCR (infección regresiva) o en el que ni el antígeno ni el virus cultivable ni el ADN proviral están presentes, pero sólo se detectan anticuerpos (infección abortiva).

A lo largo de los años se han establecido diferentes clasificaciones para la infección del ViLeF en felinos domésticos. Pero gracias al uso de métodos de diagnóstico modernos y sus combinaciones se han determinado cuatro desenlaces de la infección. Dependen del desafío y de la respuesta inmune del paciente, identificando así las siguientes formas de infección: la infección abortiva, la infección regresiva incluyendo la infección latente, la infección progresiva y la focal o infección atípica (Minovich *et al.*, 2019).

El cuadro 5 presenta la caracterización de los posibles resultados de la infección por el virus de la leucemia felina (FeLV) y resultados de las pruebas que los definen.

Cuadro 5. Caracterización de los posibles resultados de la infección por ViLeF y resultados de las pruebas que los definen.

	Infección Progresiva	Infección Regresiva	Infección Focal	Infección Abortiva
Antígeno p27 en sangre (POC y ELISA)	Positivo (3 a 6 semanas después de la infección)	Negativo (solo positivo durante la viremia transitoria o en reactivación)	Variable o positivo bajo	Negativo
Antígeno p27 en sangre (IFA)	Positivo (3 semanas después de las pruebas POC o ELISA)	Negativo (solo positivo durante la viremia transitoria o en reactivación)	Variable o Negativo	Negativo
ARN viral en sangre (RT-PCR)	Positivo	Positivo o Negativo	Negativo	Negativo
ADN proviral en sangre (PCR)	Positivo	Positivo	Negativo o positivo bajo	Negativo
ARN viral en saliva (RT-PCR)	Positivo	Negativo (solo positivo durante la viremia transitoria o en reactivación)	Negativo	Negativo
Viremia	Viremia persistente	Viremia indetectable o transitoria	Sin viremia	Sin viremia
Transmisión por transfusión de sangre	Si	Si	Potencial	No
Enfermedad asociada al ViLeF	Común	Poco frecuentes (linfoma o supresión de la médula ósea); común post reactivación	Improbable	Ninguno

A continuación, se detallan las diferentes formas de infección, que son las siguientes:

2.5.1. Infección abortiva

La infección abortiva se da en al menos un tercio de los gatos susceptibles al ViLeF, los cuales pueden desarrollar una infección leve y posteriormente establecer inmunidad en algunos casos. En estos gatos, la replicación viral se detiene debido a la respuesta inmune humoral y celular eficaz después de una replicación inicial en el tejido linfoide de la orofaringe o también pueden ser causadas por una baja exposición a ViLeF, sin llegar a desarrollar viremia. Por lo tanto, los métodos de detección viral directa resultan siendo negativos en estos gatos infectados, sin éxito alguno, y la única evidencia de exposición al ViLeF es la presencia de anticuerpos específicos del ViLeF. A veces se observan infecciones intermitentes después de la vacunación experimental con ViLeF y se caracterizan por resultados negativos en las pruebas de cultivo de virus, antígeno, ARN viral y ADN proviral (Major *et al.,* 2010; Westman; *et al.,* 2019).

Los gatos con una infección abortiva tienen la misma esperanza de vida que los gatos que nunca han estado expuestos al ViLeF 13 desarrollando una inmunidad muy eficaz y pueden resistir los nuevos desafíos frente al ViLeF durante años, si no es toda la vida (Colado y Pérez, 2012)

2.5.2. Infección regresiva

La infección regresiva va acompañada de una respuesta inmunitaria eficaz en la que la replicación viral y la viremia están limitadas antes (o poco después) de la infección de la médula ósea. Estos gatos nunca desarrollaron ni se recuperaron de una viremia. En los gatos regresivos, el provirus del ViLeF se integra en el genoma del gato y este permanece ahi (portando el provirus ViLeF) de por vida. aunque el ADN proviral permanece integrado, el virus no se produce activamente; por lo tanto, estos gatos muestran resultados negativos en las pruebas convencionales que detectan el antígeno p27 del ViLeF (Sykes y Hartmann, 2014; Helfer-Hungerbuehler *et al*., 2015).

La presencia continua del provirus explica la persistencia a largo plazo de los anticuerpos neutralizantes del virus en estos gatos con infección regresiva. Antes del uso de PCR, las infecciones regresivas se llamaban infecciones "latentes", en las que la pérdida de antigenemia iba acompañada de la persistencia del virus cultivado en medula ósea u otros tejidos menos en sangre. En ese momento, la latencia se medía mediante el crecimiento de células de la médula ósea en presencia de glucocorticoides, que inducían la replicación viral activa en cultivos celulares (Hofmann-Lehmann *et al.,* 2007)

Los gatos con infección regresiva eliminan ADN proviral que puede transmitirse mediante transfusión de sangre, pero no eliminan virus infeccioso en la saliva, sin embargo, en cualquier momento especialmente si el gato está inmunocomprometido, puede reactivarse y la viremia reaparecer y transmitirse por la saliva siendo detectables antígenos (p27) libres en sangre mediante técnicas serológicas. (Hartmann y Hofmann, 2020) Se ha demostrado que los provirus integrados conservan su capacidad replicativa durante toda la vida y pueden seguir siendo susceptibles a la reactivación incluso años después de la exposición inicial al FeLV, siendo el riesgo de reactivación virémica cada vez menor con el paso del tiempo. Un efecto inmunosupresor podría ser la progesterona endógena durante el embarazo, así como en la lactancia, las glándulas mamarias de una gata infectada regresivamente, pueden comenzar a producir partículas virales infecciosas. En algunos gatos, una infección degenerativa por sí sola (sin reactivación) puede provocar linfoma o mielosupresión (Helfer-Hungerbuehler *et al*., 2010; Stutzer *et al.,* 2010).

2.5.3 Infección progresiva

En gatos con infección progresiva por ViLeF, la respuesta inmune es débil o los anticuerpos y linfocitos se encuentran en niveles bajos en las primeras etapas de la infección, siendo esta insuficiente, produciéndose así una replicación extensa, primero en los tejidos linfoides y luego en la médula ósea y en los tejidos epiteliales mucosos y glandulares, dándose así una viremia persistente. La viremia persiste por más de 12 semanas y estos gatos generalmente permanecen virémicos e infecciosos persistentes para otros gatos

por el resto de sus vidas. Esta condición de “viremia persistente” es la característica típica de la infección progresiva (Englert *et al*., 2012; Beatty *et al.,* 2011).

El virus se replica persistentemente en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y las glándulas salivales. Estos gatos son transmisores de virus de por vida y generalmente desarrollan enfermedades asociadas con ViLeF después de años los cuales pueden llegar a ser fatales (Hartmann, 2012).

2.5.4 Infección focal o atípica

La infección focal se caracteriza por una replicación viral persistente en algunos tejidos atípicos debido a una respuesta inmune parcial, los cuales pueden ocurrir en glándulas mamarias, vejiga, ojos, bazo, los ganglios linfáticos o el intestino delgado. Por tanto, el ADN proviral se encuentra en algunos de los tejidos que se mencionan, menos en sangre ni en la médula ósea. Esta replicación puede resultar en una producción de antígeno débil o intermitente, por lo que estos gatos pueden dar resultados positivos débiles o inconsistentes en las pruebas de antígeno, o pueden alternarse resultados positivos y negativos en diferentes momentos (Cano, 2011; Hartmann, 2012).

2.6. Presentación Clínica del ViLeF

Los hallazgos clínicos en gatos con ViLeF varían de acuerdo a la etapa de la infección en la que se encuentren, al subtipo, la carga viral, la edad y del estado inmunológico, también de acuerdo a las manifestaciones patológicas secundarios que puedan coexistir (ej. VIF, Mycoplasma, Calicivirus). La infección por ViLeF que logra avanzar causando viremia conlleva a la presentación de signos más severos como: tumores, trastornos hematológicos, inmunosupresión, enfermedades inmunomediadas y otros síndromes (trastornos reproductivos, síndrome del gatito que se desvanece y neuropatía) (Greene, 2023).

2.6.1 Neoplasias:

2.6.1.1 Linfoma:

La infección por ViLeF está asociada comúnmente con linfoma y leucemia los cuales representan alrededor del 30% de todos los tumores felinos. También, se han descrito formas no comunes de linfoma, como la neurolinfomatosis felina u otras neoplasias, incluidos osteocondromas, neuroblastoma olfatorio y adenocarcinoma uterino. El mecanismo por el cual se da el desarrollo de tumores malignos es por la inserción del genoma ViLeF en el genoma celular cerca al oncogén celular myc. Dando como resultado la activación y sobreexpresión de ese gen y la proliferación descontrolada de estas células (Mandrioli *et al.,* 2012; Hartmann, 2012).

El linfoma puede afectar hasta al 25% de los gatos positivos a ViLeF con infección progresiva, casi siempre dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico. Los linfomas inducidos por ViLeF son principalmente linfomas de células T. Los linfomas se clasifican en: linfoma alimentario o gastrointestinal, linfoma mediastínico, linfoma multicéntrico y de acuerdo a su ubicación (nasal, renal, de sistema nervioso central, dérmico, etc.) (MacLachlan y Dubovi, 2017; Vail, 2016). En el cuadro 6 se describe algunas manifestaciones clínicas de acuerdo al tipo de linfoma.

Cuadro 6. Aspectos clínicos de los linfomas y su asociación con el ViLeF.

Linfoma	Frecuencia	Asociación con el ViLeF	Origen	Manifestaciones clínicas	Autores
Multicéntrico	20-30%	Alta	LT	Linfadenomegalia periférica, decaimiento y depresión.	MacLachlan y Dubovi; 2017; Vail 2016.
Mediastínico	10-20%	Alta (gatos jóvenes)	LT	Disnea severa, taquipnea y efusión pleural.	MacLachlan y Dubovi; 2017; Vail 2016, 2017
Alimentario	50-75% (Neoplasia mas común en gatos)	Baja (Menos del 25% son positivos)	LT o LB	Perdida de peso, anorexia, diarrea crónica y vómitos. Lesiones solitarias o difusas en ID. Metastasis a linfonodos mesentéricos, hígado, bazo, estomago, colon y válvula ileocecal. Mala absorción, perforación intestinal, peritonitis, infecciones secundarias y trombosis de arteria femoral.	Lascelles y White, 2016 Hall y Day 2017; Vail 2017
Renal	Neoplasia mas común en riñones	25-50% son positivos al ViLeF	LB	Poliuria, polidipsia, decaimiento, perdida de peso, renomegalia, azotemia y metastasis hacia SNC.	Vail, 2016, 2017; White y Brearley 2016
SNC	1-3%	50% son positivos al ViLeF	LT o LB	Linfomatosis cerebral, linfoma intravascular, coroiditis linfomatosa meningitis extradural o intradural en medula espinal. Neurolinfomatosis periférica, mielopatía toracolumbar, ataxia, atonia vesical y debilidad.	Mandara et al., 2016; Vail, 2016, 2017
Nasal	5-10 %	Baja	LB	Descarga nasal, estornudos, disnea, epixtasis, deformidad facial, epifora y exoftalmia.	Vail, 2016

El ViLeF como factor de pronóstico negativo en relación a los tiempos de remisión y supervivencia en el linfoma es controversial, aunque estudios más actuales indican un impacto negativo de la infección por FeLV, evidenciándose que gatos con linfoma negativos al antígeno ViLeF tuvieron tiempos de remisión más prolongados (472 días) en comparación a los gatos con antígeno ViLeF positivo (25 días) después del tratamiento. Además, se describe que los linfomas relacionados al ViLeF tienen una alta tasa de mitosis que aquellos que son negativos al ViLeF (Teske *et al*., 2002; Brenn *et al.,*2008; Meichner *et al.,* 2012).

2.6.1.2. Leucemia:

La infección por ViLeF puede asociarse con cuadros de leucemia con mayor frecuencia involucrando a linfocitos, aunque también las demás líneas celulares hematopoyéticas podrían afectarse, como las líneas granulocíticas, eritroides y megacariocíticas, lo que resulta en enfermedad mieloproliferativa o SMD (síndrome mielodisplásico). Estas enfermedades mieloproliferativas tienen pronostico malo. Las anomalías citológicas de la médula ósea incluyen aumento de la celularidad, maduración megaloblástica, aumento de la mielofibrosis y células blásticas inmaduras (Hisasue *et al*., 2009).

Las leucemias crónicas son raras en gatos y a veces se asocian con FeLV. Incluyen leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, policitemia vera, mielosis eritemática (anemia no regenerativa) y trombocitemia esencial. También leucemia eosinofílica el cual se puede confundir con el síndrome hipereosinofílico (Kyle y Wright, 2010).

2.6.1.3. Fibrosarcoma:

Por recombinación genética del ViLeF-A con oncogenes celulares, el FeSV (Virus del Sarcoma Felino) adquiere uno de varios oncogenes (fes, fms o fgr). Como resultado, el FeSV es un virus que se transforma de forma aguda y causa una neoplasia maligna policlonal con tumores multifocales que surgen a la vez luego de un corto período de incubación. Las células de fibrosarcoma expresan FOCMA (feline oncornaviirus cell membrana antigen) como las células de linfoma. La infección experimental con FeSV provoca tumores que progresan en algunos gatos y regresionan en otros debido al elevado título de anticuerpo FOCMA. Los fibrosarcomas originados por diversas cepas de FeSV suelen crecer exponencialmente, con múltiples nódulos cutáneos o subcutáneos que son focalmente invasivos llegando hacer metástasis en pulmón y otros partes del cuerpo (Cullen *et al.,* 2002).

2.6.2. Trastornos Hematológicos:

Los trastornos hematológicos presentes en las pruebas diagnósticas complementarias en los gatos seropositivos a Leucemia Felina incluyen anemia (no regenerativa o regenerativa), neutropenia persistente, transitoria o cíclica, un síndrome similar a la panleucopenia, anomalías plaquetarias (trombocitopenia y anomalías de la función plaquetaria) y anemia aplásica (pancitopenia). Estos signos clínicos son causados por los efectos supresores del virus sobre la médula ósea, afectando a las células madre hematopoyéticas y a las células estromales; también puede causar cambios en la médula ósea, eliminando células causadas por la expresión de antígenos de la superficie celular (Laberke y Hartmann, 2009).

2.6.3. Inmunosupresión:

Los gatos seropositivos a ViLeF son susceptibles a infecciones secundarias, debido a una inmunosupresión parecida, pero más grave, a la infección por VIF. Representando así una proporción significativa de la morbilidad y mortalidad en gatos infectados por ViLeF. Se ha descrito que variantes como ViLeF-T la cual sería causante de inmunosupresión, requieren una molécula receptora transmembrana (Pit1) y otra proteína correceptora (FeLIX) para infectar los linfocitos T, esta última expresada por provirus exógenos (Lauring *et al.,* 2002).

Debido a que en algunos gatos seropositivos llegan a desarrollar atrofia del timo y agotamiento de la región paracortical de los linfonódulos después de la infección se puede dar una disminución en la cantidad y función de los glóbulos blancos evidenciándose así inmunosupresión y estos lleguen a sufrir infecciones concomitantes con patógenos oportunistas. Las células T de los gatos infectados producen niveles más bajos de factores estimulantes de las células B en comparación a los gatos no infectados, volviéndose más grave con el tiempo. Los gatos seropositivos han retrasado y reducido las respuestas de anticuerpos humorales primarios y secundarios a antígenos específicos por lo cual se ha evidenciado que los gatos que gradualmente se infectan con ViLeF

no siempre tienen una respuesta inmune adecuada a vacunas como la rabia. En base a esto, se sugiere vacunas más frecuentes para estos gatos (Sykes y Hartmann, 2014).

2.7 Métodos diagnósticos del ViLeF

El diagnóstico para el ViLeF es un desafío debido a las diferentes fases de la infección, ya que pueden variar con el tiempo dependiendo del equilibrio entre el virus y el sistema inmunológico del huésped. Además, las pruebas de diagnóstico para ViLeF se han perfeccionado a lo largo de los años y ahora incluyen ensayos de diagnóstico para diferentes parámetros virales e inmunológicos. El conocimiento de la patogénesis de la infección por ViLeF, así como los detalles de los métodos de detección de ViLeF, es un requisito previo muy importante para la interpretación correcta de los resultados de cualquier prueba y la determinación precisa del estado del ViLeF de un gato (Hofmann y Hartmann, 2020).

Para poder diagnosticar el virus de la Leucemia Felina se cuentan con pruebas directas o indirectas. Las pruebas de diagnóstico indirectas son pruebas serológicas que detectan al antígeno viral presente en la cápside (p27), como la prueba de ELISA, Inmunocromatografía e Inmunofluorescencia indirecta (IFA), la prueba de ELISA e Inmunocromatografía detectan al antígeno en sangre o suero, identificando así el estado de viremia inicial en el cual se encuentra el felino. Mientras que la prueba de IFA detecta al antígeno en neutrófilos y plaquetas, esto debido a que la infección ya se encuentra a nivel de medula ósea (Da Costa *et al*., 2017; Hartmann y Levy, 2017). Como pruebas directas tenemos al PCR o RT-PCR los cuales buscan determinar la presencia del virus (ADN proviral o ARN viral) en el gato positivo a ViLeF (Carballés, 2007).

2.7.1. Métodos indirectos

2.7.1.1. Inmunofluorescencia indirecta (IFA):

El primer método que permitió la detección del ViLeF en gatos progresivamente infectados en condiciones de campo fue la prueba diagnóstica de IFA, introducido en 1973 (Hardy *et al.,* 1973). Se basó en la observación de que los granulocitos, linfocitos y plaquetas en gatos progresivamente infectados contenían componentes de gag, incluido el antígeno p27 del ViLeF, que podía detectarse mediante IFA en frotis de sangre después de una infección de la médula ósea. A diferencia de la prueba de ELISA o Inmunocromatografía que detectan los niveles de p27 libre soluble en plasma o suero en la primera fase de la viremia, el método IFA detecta el antígeno p27 en el citoplasma de las células sanguíneas de la medula ósea, lo cual se da en la segunda fase de la viremia que ocurre en aproximadamente 3 semanas después del contacto con el virus. Evidenciándose así resultados positivos para la IFA en fases más avanzadas de la enfermedad asociándose con una infección progresiva (Levy, 2000).

Un estudio comparativo de 10 años demostró que hubo una concordancia del 49% entre los resultados de gatos evaluados mediante ELISA e IFA para antígeno p27, habiendo un 86.9% de concordancia para los resultados negativos frente a un 46.3 % de concordancia para los positivos. Demostrando así que la sensibilidad diagnóstica de IFA es significativamente menor que la de ELISA, es por eso que no se recomienda el uso de la IFA como prueba de detección inicial, porque no se detectan gatos en las primeras semanas de viremia, IFA se puede utilizar por motivos de pronóstico o para confirmar resultados de ELISA positivos o sospechosos (Hardy y Zuckerman, 1991).

Si un gato infectado progresivamente tiene leucopenia o si sólo un pequeño porcentaje de leucocitos periféricos están infectados, la presencia de infección por ViLeF puede pasarse por alto mediante las pruebas IFA. Además, los eosinófilos pueden unirse a los Ac - FITC conjugados utilizados para IFA en el frotis sanguíneo, lo que da lugar a pruebas falsamente positivas si los portaobjetos no los lee una persona experimentada y con atención (Floyd *et al.,*

1983; Levy, 2000). También pueden ocurrir resultados falsos positivos cuando los frotis son demasiado gruesos, la fluorescencia de fondo es alta o la prueba es preparada e interpretada por personal sin experiencia. El uso de sangre con anticoagulante en lugar de sangre fresca para preparar frotis también puede provocar errores (Jarrett, 1991).

2.7.1.2. Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA):

La licencia del primer ELISA comercial para ViLeF fue dada en el año 1979, llegando a detectar concentraciones bajas de antígenos p27 libre (soluble). Sin embargo, debido a que estas pruebas se basaban en anticuerpos policlonales se tenía una baja especificidad y al cabo de unos años se logró obtener un ELISA mejorado, basado en anticuerpos monoclonales específicos para p27, para así detectar la proteína de cápside p27 del ViLeF presente en sangre o suero, usada actualmente (Lutz, 1983; López, 1989).

Los ELISA son inmunoensayos que se utilizan para detectar una sustancia (normalmente un antígeno o anticuerpo) en la que una enzima está unida (conjugada) a uno de los reactivos y se utiliza una reacción enzimática para amplificar la señal si la sustancia está presente. Los ELISA en placa (laboratorio) incluyen varios pasos que se realizan en secuencia, usando un protocolo definido que generalmente incluye la aplicación de una muestra y un anticuerpo o antígeno conjugado con enzima a un reactivo inmovilizado, seguido de pasos de lavado y reacción enzimática. Mientras que la prueba rápida tipo ELISA o prueba POC (por sus siglas en ingles Point Of Care) como el IDEXX SNAP® FIV/FeLV, es un dispositivo clínico que realiza cada uno de los pasos de ELISA convencional de forma secuencial cronometrada, pero con poca interfaz para que sea de fácil manipulación y fácil lectura de resultados (O'Connor, 2015).

El ELISA es una de las tecnologías de diagnóstico más sensibles y específicas disponibles para el diagnóstico de ViLeF, siendo la prueba de primera elección. Teniendo a disposición ELISA en placa (laboratorios) y la prueba rápida tipo ELISA o Prueba POC como el IDEXX SNAP®. Las pruebas POC son las pruebas de detección recomendadas para la infección por ViLeF,

ya que estas se pueden realizar al momento de atender al paciente en la clínica. Una prueba POC positiva en sangre entera, suero o plasma o un ELISA en placa generalmente indica que el gato es virémico. Estos ensayos suelen ser positivos dentro de los 28 días posteriores a la exposición, en la primera fase de la viremia, antes de que la médula ósea se vea afectada, ya que como se sabe, estas pruebas detectan antígenos libres p27 en suero o sangre, y esto se puede evidenciar dentro de las primeras 3 semanas post infección, aunque en algunos gatos puede tardar el desarrollo de la antigenémia (Hartmann *et al.,* 2007).

Por tanto, los resultados positivos pueden reflejar una viremia transitoria (en gatos que se infectan de forma regresiva) o una viremia persistente (en gatos que se infectan progresivamente). Sin embargo, es posible obtener resultados falsos positivos, especialmente cuando se utiliza sangre entera en pruebas ELISA basadas en placas y en algunas pruebas POC (que se basan en un principio ELISA, como el SNAP [Laboratorios IDEXX]), y particularmente cuando las muestras están hemolizadas. Es por eso que, se recomienda el uso de plasma o suero con ELISA en placa y SNAP (Laboratorios IDEXX) (Little *et al.,* 2020).

Debido la importancia diagnostica de un resultado positivo para ViLeF en el paciente, se recomiendan pruebas adicionales, especialmente en gatos asintomáticos y que tuvieron una baja exposición al virus. Repetir lo más pronto posible la prueba POC dudosa o positiva (ya que a más tiempo es posible que los resultados cambien y el gato se encuentre diseminando el virus). Los resultados se pueden comparar realizando un ELISA en placa de micropocillos para el antígeno p27 o una PCR que detecte el provirus ViLeF. Como alternativa también, se puede utilizar una prueba de antígeno POC p27 de una marca diferente como las que tenemos en el mercado (IDEXX SNAP FIV/FeLV Combo, Witness FeLV-FIV, Anigen Rapid FIV Ab/FeLV Ag (Tandon *et al*., 2005; Hartmann *et al.,* 2007).

2.7.1.3. Inmunocromatografía:

Las pruebas de Inmunocromatografía también son otro tipo de pruebas POC para el diagnóstico de ViLeF la cual también detecta el antígeno p27 libre en sangre, Estas pruebas también son ensayos inmunológicos como el ELISA, pero utilizan pequeñas perlas de menos de una micra de tamaño que están recubiertas con anticuerpos reveladores en lugar de enzimas, esta prueba contiene una membrana filtrante de nitrocelulosa que elimina pasos de lavado separados, por lo que el uso de sangre total y el suero/plasma no producen resultados diferentes, la prueba también incluye controles positivos y negativos para cada muestra (Sand *et al.,* 2010; Hartmann, 2017).

. Se han realizado varias comparaciones de diferentes pruebas POC (Inmunocromatografia y ELISA), pero estas difieren entre países por sus estándares de oro y los diseños de sus estudios, sin embargo, la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas han sido casi similares. En un estudio realizado en EE. UU., se compararon cuatro pruebas POC diferentes de ViLeF utilizando 146 muestras de suero o plasma positivas y 154 muestras negativas. Los resultados de dos pruebas ELISA en placa se utilizaron como estándar de oro para determinar el verdadero estado de infección por ViLeF. La sensibilidad y especificidad diagnóstica para la población de gatos incluida estuvieron entre 85,6% y 100% y entre 85,7% y 100%, respectivamente, siendo estos los resultados de las pruebas comparadas: SNAP (100%/100%) (Prueba tipo Elisa), WITNESS (89.0%/95.5%), Anigen (91.8%/95.5%), and VetScan (85.6%/85.7%) (Pruebas de Inmunocromatografía) (Levy *et al.,* 2017).

Otro gran estudio realizado en Australia utilizando sangre total con EDTA fue comparado con los resultados de la PCR proviral, donde se encontró sensibilidades mucho más bajas para las tres pruebas POC evaluadas. Los kits de prueba de ViLeF fueron, SNAP Combo® (IDEXX Laboratories, Westbrook, ME, EE. UU.), Witness® (Zoetis Animal Health, Lyon, Francia) y Anigen Rapid® (BioNote, Gyeonggi-do, Corea). Se ha estimado que la especificidad y sensibilidad para la detección de infección progresiva por ViLeF es del 94 % y 100 % para SNAP Combo®, respectivamente, y del 98 % y 91 % para Witness® y Anigen Rapid®, respectivamente (Westman *et al.,* 2019).

2.7.2. Métodos directos

Son pruebas diagnósticas moleculares que detectan secuencias de ácidos nucleicos virales.

2.7.2.1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

La PCR en tiempo real detecta ADN proviral (integrado en el genoma celular del gato) basados en la actividad nucleasa 5-3 de las ADN polimerasas, estas pruebas fueron desarrolladas para la detección y cuantificación del ADN proviral de ViLeF en gatos infectados (Hofmann-Lehmann *et al.,* 2001; Torres *et al.,* 2005).

Los ensayos de PCR en tiempo real ofrecen cuantificación lineal de la plantilla de entrada en un amplio rango lineal, bajo consumo de muestra, rendimiento rápido de grandes cantidades de muestras y bajo riesgo de contaminación. El método diagnóstico de PCR se diseñó para amplificar los tres subgrupos de ViLeF, A, B y C, pero no las secuencias endógenas similares a ViLeF. En el siguiente cuadro (7) se presentan algunas secuencias de primers o cebadores de mayor relevancia en la caracterización y diagnósticos para los subgrupos del ViLeF (Hofmann-Lehmann *et al*., 2001; Geret *et a*l., 2011).

Cuadro 7. Principales Cebadores utilizados para la caracterización de los subgrupos del ViLeF

Subgrupo		Cebador	Tamaño
ViLeF - A	F RB 59	5´- CAATGTAAAACACGGGGCAC-3´	1071 pb
	R RB 17	5´- TAGTGATATTGGTTCTCTTCG-3´	
ViLeF - B	F RB 53	5´- ACAACGGGAGCTAGTG-3´	857 pb
	R RB 17	5´- TAGTGATATTGGTTCTCTTCG-3´	
ViLeF - C	F RB 58	5´- AGATCTTGGGCACGTTATTCC-3´	1754 pb
	R RB 47	5´- TTGTGAAATGGCATTGCTGC-3´	

Fuente: Geret et al., 2011

Este método diagnóstico se utiliza para confirmar resultados negativos a la prueba serológica (ELISA o Inmunocromatografica) en poblaciones donde hay una baja prevalencia, así como infecciones regresivas o focales en las cuales no hay replicación viral o esta es mínima. También se recomienda realizar PCR para descartar gatos portadores de ViLeF en caso sean donadores de sangre (Cattori y Hofmann-Lehmann, 2008).

2.7.2.2. Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR):

La RT-PCR detecta secuencias de ARN viral libre de ViLeF. La RT-PCR es una prueba también altamente específica, donde el ARN viral se puede detectar en sangre total, suero, plasma o saliva y resulta útil en la fase inicial de la infección tan pronto como una semana después de la exposición al ViLeF y antes que la prueba del antígeno p27 (ELISA) y también antes que la PCR del provirus a partir de sangre (Hofmann-Lehmann *et al.,* 2008; Cattori *et al*., 2009).

La RT-PCR de ARN no proporciona la misma información que la PCR de ADN (provirus). Si se realiza en sangre (o suero o plasma), la RT-PCR siempre reaccionará positivamente cuando las pruebas del antígeno p27 del ViLeF son positivas. La detección de ARN viral en la saliva es un parámetro confiable de la viremia. Por lo tanto, la RT-PCR se puede utilizar como prueba de confirmación de resultados positivos de la prueba del antígeno. Sin embargo, en algunos gatos con infección regresiva, el ARN viral plasmático también se puede encontrar en ausencia del antígeno p27 (Hofmann-Lehmann *et al*., 2008; Helfer-Hungerbuehler *et al.,* 2015).

Esta prueba diagnóstica es muy útil para detectar casos positivos en gatos poco manejables utilizando la saliva, este método diagnóstico es muy sensible permitiendo así evaluar la carga viral del paciente. Las altas cargas de ARN viral en la sangre y la saliva se asocian con una infección progresiva, mientras que las bajas cargas de ARN viral estarían asociadas con una infección regresiva (Cattori *et al*. 2008; Sykes y Hartmann, 2014).

Las pruebas de PCR en tiempo real ofrecen cuantificación lineal de la plantilla de entrada en un amplio rango lineal y bajo consumo de muestra. El sistema se prueba y optimiza utilizando diluciones en serie de 10 veces de ADN proviral o ARN viral de células infectadas con las cepas de referencia de FeLV-A, -B o C. La secuencia que se utilizará para producir el ADN y el ARN estándar se amplifica a partir de la cepa de referencia FeLV-A/Glasgow-1, se subclona en un vector y se secuencia. Después de la linealización, el ADN plasmídico se cuantifica y diluye para determinar la eficiencia, la sensibilidad, la linealidad y el rango de amplificación y la reproducibilidad del sistema de PCR cuantitativa en tiempo real. Para el sistema de RT-PCR cuantitativa en tiempo real, el ARNc se sintetiza a partir del vector linealizado y se evalúan los mismos parámetros que para la PCR en tiempo real. Utilizando la estrategia descrita, que también se puede aplicar para diseñar ensayos de PCR cuantitativos en tiempo real para otros retrovirus, alcanzando un límite de detección inferior de una copia por reacción (PCR) y 180 copias por reacción (RT-PCR), con una media eficiencias de 0,94 (PCR) y 0,98 (RT-PCR) (Tandon *et al.,* 2005).

El año 2008 se llevó a cabo un estudio de cuantificación del virus de la leucemia felina ADN proviral y ARN viral mediante PCR en tiempo real, Las secuencias de los cebadores seleccionados fueron:

Para PCR en tiempo real:

- Cebador directo (U3-exo-F) 5-AACAGCAGAAGTTTCAAGGCC-3;
- Cebador inverso (U3-exo-R) 5-TTATAGCAGAAAGCGCGCG-3;

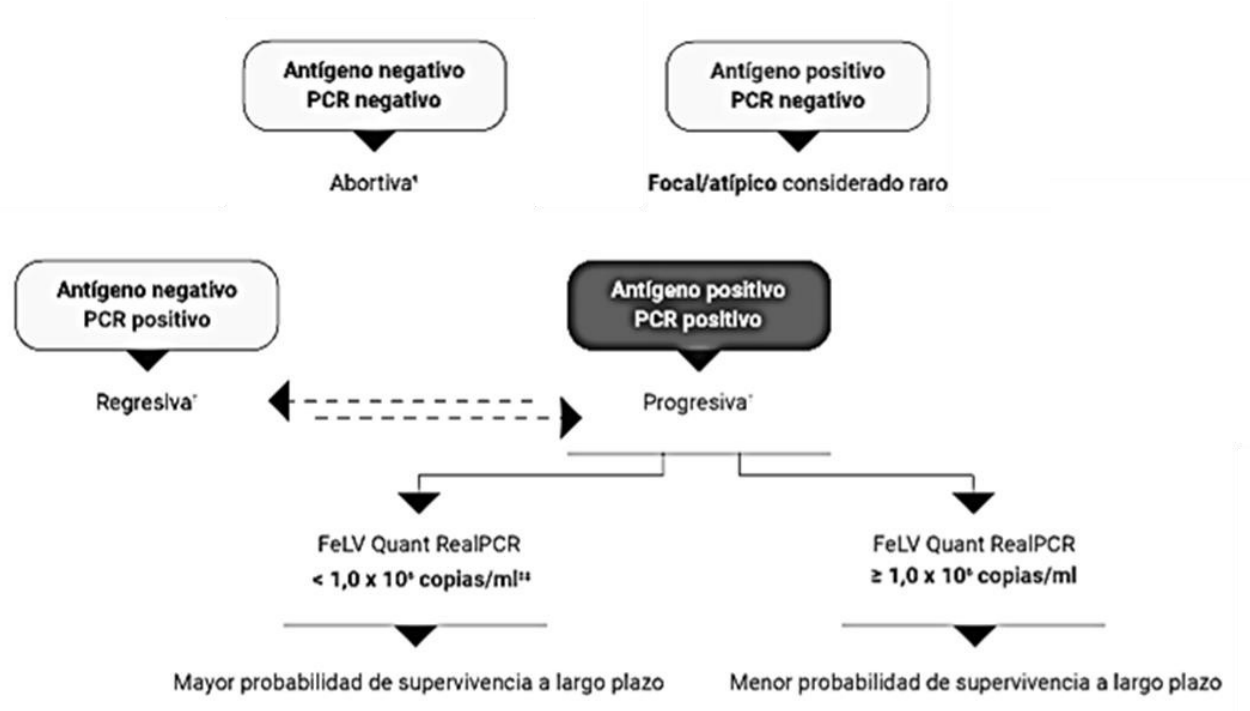
Para la amplificación de la región plantilla para el ADN y el ARN estándar:

- Cebador directo estándar F 5-CTACCCCAAAATTTAGCCAGCTACT-3;
- Cebador inverso estándar R 5-AAGACCCCCGAACTAGGTCTTC-3.

Resultando que el tamaño del sistema de PCR en tiempo real fuera de 131 pb, el tamaño de la plantilla estándar amplificada de 468 pb (Cattori y Hofmann-Lehmann, 2008).

Actualmente IDEXX Laboratories cuenta con una prueba PCR cuantitativa en tiempo real (FeLV Quant RealPCR), que detecta el ADN provírico del ViLeF integrado y confirma la infección. En caso de resultado positivo, también se proporciona la cuantificación del ADN provírico del ViLeF (copias/ml). Cuando se consideran junto con la historia clínica y los resultados de la prueba de antígenos del ViLeF con ELISA, los valores cuantitativos proporcionan una estimación de la probabilidad de supervivencia a largo plazo. La evaluación de los cambios en los valores cuantitativos a lo largo del tiempo también puede ser útil para supervisar la reversión de un gato de una enfermedad regresiva a una progresiva, algo que puede llegar a ser preocupante en momentos de estrés o de enfermedad concurrente. La prueba FeLV Quant RealPCR está disponible en combinación con la prueba de antígenos del ViLeF con ELISA o como prueba PCR independiente, ambas de IDEXX (IDEXX Laboratories, 2023).

Figura 5. Interpretación de los resultados de ELISA y Quant RealPCR



Fuente: IDEXX Laboratories, 2023

En el siguiente resumen (Cuadro 8) se observa las características específicas de los métodos de detección del virus de la leucemia felina (ViLeF).

Cuadro 8. Características específicas de los métodos de detección del ViLeF

	Muestra	**Método**	**Detecta viremia/ antigenémia***	**Detecta la latencia del virus durante la infección regresiva (presencia de provirus)**	**Resultado positivo post - infección (lo mas antes posible)**	**Disponibilidad**
Antígeno p27 libre	Sangre (preferiblemente plasma o suero)	Prueba POC, ELISA en placa	SI	NO	Semana 3 a 6	Prueba POC disponible en todo el mundo; ELISA en placa en laboratorios especializados
Antígeno p27 asociado a células en neutrófilos y plaquetas.	Sangre (frotis de sangre)	IFA	SI	NO	Generalmente 3 semanas después de la prueba rápida (POC)	Laboratorios especializados; generalmente no para diagnósticos de rutina o propósitos de detección
ADN Proviral (provirus)	Sangre (sangre entera)	PCR	No directamente (pero sí altas cargas provirales en gatos virémicos/ antigenémicos†)	SI	Semana 1 a 2	Laboratorios especializados
ARN Viral en plasma	Sangre (plasma o suero)	RT-PCR	No directamente (sino cargas altas de ARN viral en gatos virémicos/ antigenémicos†)	NO	Semana 1	Laboratorios especializados
ARN Viral en saliva	Saliva (las muestras se pueden combinar en el laboratorio†)	RT-PCR	Sí (el ARN viral en la saliva se correlaciona bien con la antigenémia)	NO	Semana 1 a 2	Laboratorios especializados

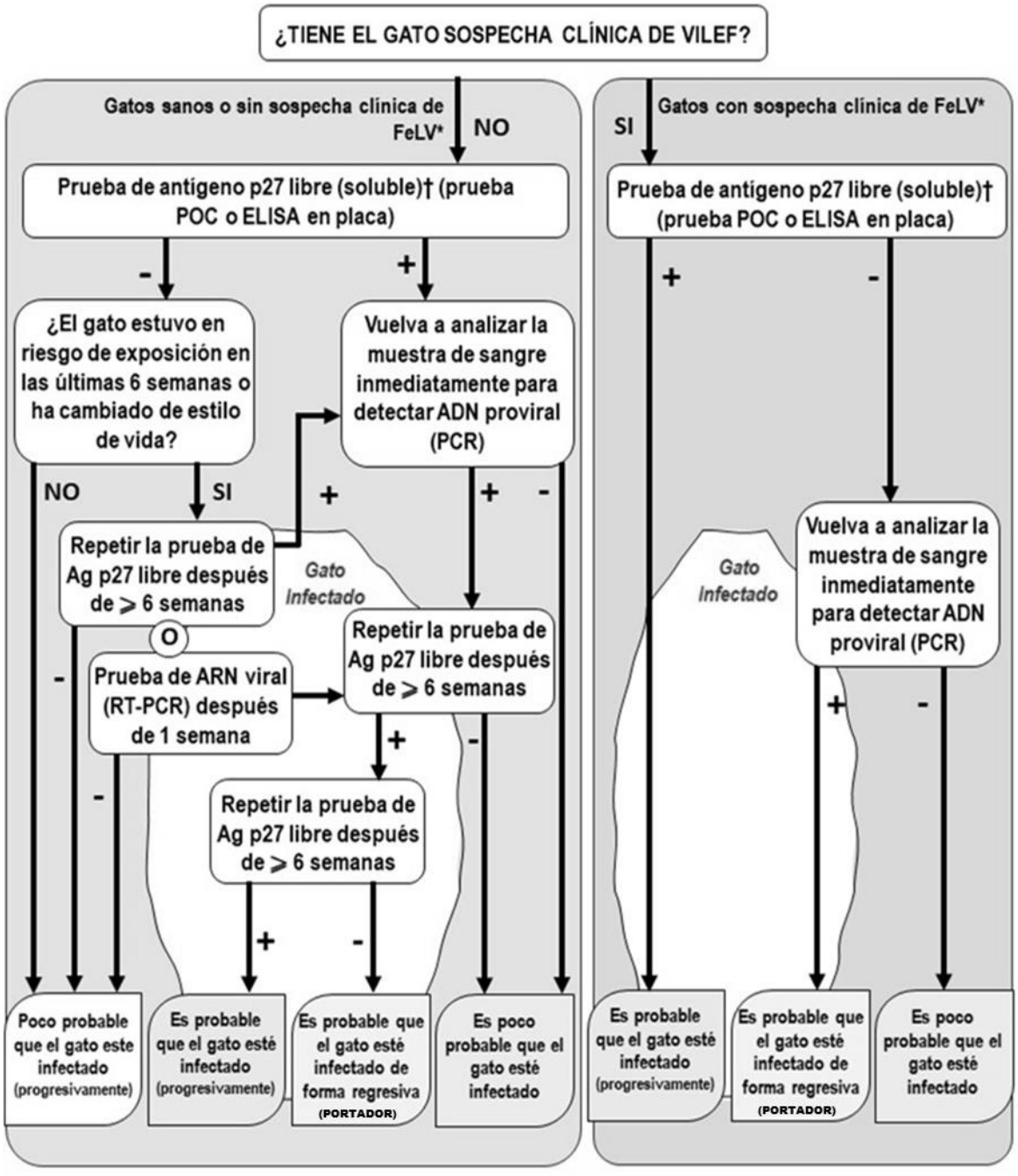
Fuente: Hofmann y Hartmann 20017

Finalmente, la Asociación Estadounidense de Practicantes Felinos (AAFP) ha establecido pautas para realizar pruebas de FeLV en gatos (Levy *et al.,* 2008a; Little *et al.,* 2020). Según las directrices, se debe conocer el estado del ViLeF de todos los gatos, porque la infección tiene graves consecuencias para la salud que influyen en el tratamiento del paciente, tanto en la enfermedad como en el cuidado del bienestar. El diagnóstico preciso de la infección es importante tanto para los gatos infectados como para los no infectados. La identificación y segregación de gatos progresivamente infectados es el método más eficaz para prevenir nuevas infecciones en otros gatos. No identificar a los gatos infectados puede provocar una exposición y transmisión involuntaria a gatos no infectados. Un diagnóstico erróneo de infección en gatos no infectados puede provocar cambios innecesarios en el estilo de vida o incluso la eutanasia (Little *et al.,* 2020).

Por tal motivo, los veterinarios debemos tomar decisiones importantes basadas en los resultados de las pruebas en un momento determinado. Por estas razones, The European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD) ha desarrollado un diagrama para el diagnóstico de la infección por ViLeF destinado a ser una herramienta útil para los veterinarios en la práctica que tratan con gatos potencialmente infectados por ViLeF.

Este diagrama de diagnóstico se basa en la evaluación del riesgo de ViLeF, así como en la presentación clínica del gato, y tiene en cuenta las diferentes características de las pruebas, el período de tiempo durante el cual una prueba producirá resultados positivos y el valor predictivo positivo y negativo de las pruebas. También destaca los pasos para la confirmación de los resultados, así como para la repetición de pruebas para determinar los diferentes cursos de infección por ViLeF. Por lo tanto, integra el conocimiento que uno debe tener sobre ViLeF para un diagnóstico confiable y preciso de esta enfermedad.

Figura 6. Algoritmo de diagnóstico del ViLeF



Fuente: abcdcatsvets.org

2.7. Tratamiento y Manejo de gatos con ViLeF:

El plan de control de gatos positivo a ViLeF debe incluir que:

- Todos los gatos que compartan el mismo hogar deberán someterse a pruebas de antígeno y provirus ViLeF para que se conozca su estado real de infección o no.
- Todos los gatos del mismo hogar podrían estar expuestos e infectados de forma progresiva, regresiva o abortiva.

Probablemente los gatos con infección regresiva o abortiva estén protegidos de una reinfección por ViLeF. Por lo tanto, se recomienda:

- No traer nuevos gatos al hogar, incluso si han sido vacunados.

Los gatos que compartieron el mismo hogar que dieron negativo al antígeno ViLeF generalmente vivirán más que los gatos con infección progresiva, por lo cual, después de meses o años, todos los gatos restantes serán antígenos negativos e inmunes a posibles nuevas infecciones (Carioto, 2019).

2.8.1. Tratamiento de acuerdo a los signos clínicos:

Los gatos infectados por ViLeF necesitan un manejo y cuidado especial, y siempre que los reciban podrían vivir muchos años con calidad de vida. Hartmann en el 2015, recopiló algunos tratamientos específicos para gatos de acuerdo a la presentación de sus signos:

- Si el gato no presenta signos clínicos:
    - No se debe tratar
    - Se debe mantener al gato estrictamente en el interior.
- Si el gato presenta signos clínicos:
    - Primero descartar las enfermedades subyacentes, ya que el ViLeF por sí solo no necesariamente puede ser responsable de los signos clínicos; por ejemplo, podrían estar presentes infecciones secundarias.
    - Se debe dar tratamiento a las enfermedades subyacentes.
- Tratamiento de gatos infectados por ViLeF con anemia:

- Se debe buscar enfermedades subyacentes que puedan causar la anemia (por ejemplo, infección por especies de Mycoplasma).
- Se debe tratar las enfermedades subyacentes.
- Realizar transfusiones de sangre si la anemia es grave.
- Si no hay ninguna enfermedad subyacente, se pueden considerar el uso de glucocorticoides (porque la anemia en gatos infectados por ViLeF puede tener un origen inmunomediado y algunos gatos podrían responder al tratamiento de ser el caso).

- Tratamiento de gatos con linfoma infectados por ViLeF:
  - Se debe utilizar protocolos quimioterapéuticos, el protocolo de quimioterapia empleado para la inducción a la remisión es el COP (Villanueva y Robles, 2022):
    - ✓ Ciclofosfamida comprimidos recubiertos 50mg; a 200 mg/m2 PO cada 3 semanas. El mismo día de la dosis de vincristina.
    - ✓ Vincristina (Vincristina Pfizer Sol. iny. 1mg/ml): 0,75 mg/m2, IV, una vez a la semana durante 4 semanas.
    - ✓ Prednisolona (comprimidos 4mg metilprednisolona; Zoetis): 50 mg/ m2/día, PO. durante 4 semanas luego ir ajustando a requerimiento.
  - Informar a los propietarios sobre el pronóstico reservado por ser seropositivos al ViLeF.

- Tratamiento de gatos infectados por ViLeF con signos neurológicos:
  - Se debe buscar enfermedades subyacentes que causen los signos neurológicos (por ejemplo, linfoma, infección por especies de Cryptococcus, toxoplasmosis)
  - Se debe tratar las enfermedades subyacentes.
  - Si no hay ninguna enfermedad subyacente (y se supone que los signos neurológicos son causados por ViLeF), se debe dar tratamiento con zidovudina (5 mg/kg VO cada 12 h).

- Tratamiento del gato infectado por ViLeF con infecciones recurrentes:
    - Se debe tratar agresivamente las infecciones recurrentes.
    - Se debe considerar el uso del inmunomodulador IFN-ω felino (1MU/kg SC cada 24 h durante 5 días consecutivos.)

El manejo para el gato seropositivo para ViLeF debe ser la cuarentena para así evitar alguna infección secundaria y la propagación del ViLeF a otros gatos. Se recomienda una alimentación sana y balanceada, así como un ambiente lo menos estresante posible para mantener una buena salud. Se debe evitar la carne cruda, los huevos y la leche no pasteurizada debido al riesgo de infecciones bacterianas o parasitarias transmitidas por los alimentos. Los gatos seropositivos deben acudir a su control veterinario de rutina al menos dos veces al año, donde se les realizará una historia médica detallada, examen físico completo y un examen ocular, y como mínimo una vez al año un hemograma completo, análisis bioquímicos, análisis de orina y flotación fecal centrífuga. Es recomendable castrar a los gatos y así reducir el estrés asociado con el estro, el deseo de apareamiento y reducir el vagabundeo (Hartmann, 2012 b).

El ViLeF es causante de inmunosupresión en el gato, siendo este más susceptible a infecciones secundarias, por lo cual es importante evaluar y en la medida de lo posible evitar el uso de glucocorticoides debido a que este fármaco podría agravar el riesgo a infecciones secundarias por su poder inmunosupresor y en el caso de gatos con infección regresiva estas podrían reactivarse con el uso de este fármaco (Little *et al.,* 2020).

A continuación, se muestra tratamientos de acuerdo a los signos clínicos.

2.8.2. Tratamiento en Neoplasias

La terapia antitumoral que se aplica para los casos de tumores asociados al ViLeF son los mismo que se usarían en un gato no infectados, pero el pronóstico es peor para gatos con tumores asociados al ViLeF. Se ha visto que el uso del protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina y prednisolona) en casos de linfoma puede llegar a tener una remisión total con una duración de la remisión de hasta 1 año (Nelson y Couto, 2010).

En el tratamiento de la Leucemia es un poco más complicado de tratar, ya que se tiene que identificar el tipo celular afectado y estas se tiene que destruir antes que la medula ósea vuelva a repoblarse de precursores hematopoyéticos, para lo cual se tiene que establecer una terapia antitumoral adecuada, Inicialmente leucemias agudas son tratadas con prednisona y vincristina y para el caso de leucemias crónicas se puede usar prednisona, clorambucilo, ciclofosfamida, doxorrubicina y lomustina con resultados exitosos (Hartmann, 2012c).

2.8.3. Tratamiento en trastornos hematológicos

Para el tratamiento de los trastornos hematológicos es necesario identificar el tipo de alteración hematológica que está asociada al ViLeF para así poder brindar un correcto tratamiento de soporte, aunque en muchos casos estos signos son irreversibles, Existen casos que estos trastornos son de curso cíclico por lo cual podría haber cierta mejoría a lo largo del tratamiento.

La transfusión de sangre siempre se debe considerar en el tratamiento ya que se ha visto buenos resultados, así como el tratamiento con citoquinas estimulantes de la medula ósea. El uso de glucocorticoides podría aumentar la vida útil de los eritrocitos si estamos frente a una anemia inmunomediada y hay anticuerpos contra los eritrocitos o sus precursores, respondiendo bien a dosis altas de prednisolona (Colado y Perez, 2012).

La Eritropoyetina Humana recombinante (rHuEPO) se usa como tratamiento para aumentar el recuento de eritrocitos, plaquetas y megacariocitos a dosis de 100 UI/kg SC cada 48 horas hasta alcanzar el Hematocrito (Hto)

deseado (30%) y según se necesite administrar para mantener el Hto en ese porcentaje. Si a pesar del tratamiento con rHuEPO no se observa en 3 a 4 semanas un resultado positivo puede ser necesario el uso de suplementos de hierro, el cual se tiene que administrar con mucha precaución en gatos que hayan sido transfundidos recientemente porque la sangre total contiene 0,5 mg/ml de hierro, lo que aumentaría el riesgo de hemosiderosis hepática en los gatos (Arai *et al.,* 2000).

2.8.4. Tratamiento con Antivirales e Inmunomoduladores

El uso de Antivirales y de Inmunomoduladores es poco común ya que no existe suficiente evidencia basada en medicina (EBM) y los pocos estudios realizados en su mayoría han demostrado beneficios poco claros o nulos y en ocasiones causando toxicidad. La mayoría de los medicamentos antivirales humanos son desarrollados para el tratamiento de VIH por lo que se ha visto mejor respuesta en el tratamiento de gatos con VIF (Stuetzer *et al.,* 2013).

Fármacos antivirales:

Los fármacos antivirales interfieren con el ciclo de replicación viral, La mayoría de los antivirales que se utilizan en gatos están autorizados para humanos y son destinados específicamente al tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Muchos fármacos, como los análogos de nucleósidos, son menos eficaces contra el ViLeF, ya que el ViLeF no está estrechamente relacionado con el VIH como si lo está el Virus de Inmunodeficiencia Felina (VIF). A continuación, citaremos algunos fármacos probados con evidencia in vivo y su eficacia (Palmisano, 2011).

Los fármacos antirretrovirales más comunes inhiben la enzima retroviral transcriptasa reversa (RT) evitando que el ARN se convierta en ADN. Existen 3 clases de estos inhibidores de la RT:

- Inhibidores de RT análogos de nucleósidos (los compuestos antivirales más utilizados).
- Inhibidores de RT análogos de nucleótidos.
- Inhibidores de la RT no nucleósidos.

  Estos últimos suelen ser muy selectivos para el VIH y, por lo tanto, no son

útiles en medicina veterinaria ya que hasta el momento se desconoce su eficacia in vivo y su toxicidad en gatos. Los fármacos con un espectro más amplio (como zidovudine y zalcitabina) también inhiben otras enzimas virales, como las polimerasas de ADN o ARN, y por lo tanto interfieren con la replicación del genoma del virus o inhiben las proteinasas que son importantes para la división de proteínas precursoras durante el ensamblaje viral. A continuación, veremos los fármacos estudiados in vivo y sus resultados (Auwerx *et al*., 2004; Ravichandran *et al*., 2008).

A.- Inhibidores de la RT análogos de nucleósidos

Los fármacos análogos de nucleósidos son moléculas parecidas a los "verdaderos" nucleósidos del genoma; tienen que ser fosforilados intracelularmente para convertirse en compuestos activos. Debido a sus similitudes estructurales, pueden unirse al centro activo de enzimas (por ejemplo, RT, otras polimerasas) y bloquear la actividad enzimática. Los análogos de nucleósidos se aceptan como sustratos falsos no sólo por enzimas virales, sino también por enzimas celulares, lo que explica en gran medida su toxicidad (Mohammadi, 2012; De Clercq, 2013).

- **Zidovudina**

La zidovudina (AZT) se sintetizó en la década de 1960 como un posible fármaco anticancerígeno. Para luego ser usado con eficacia en 1987 contra el VIH. La AZT no sólo inhibe la RT, sino también las polimerasas celulares, y esto conduce a la supresión de la médula ósea. Es por eso que son necesarios hemogramas sanguíneos regulares (semanales durante el primer mes) a lo largo del tratamiento porque un efecto secundario común es la anemia no regenerativa y en algunos casos, vómitos y anorexia.

Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de gatos con infección temprana al ViLeF de manera experimental. Cuando se trataron menos de 1 semana después de la exposición, los gatos quedaron protegidos de la infección de la médula ósea y de la viremia persistente. Pero, en un estudio posterior en el que gatos naturalmente infectados con ViLeF

fueron tratados con zidovudina durante 6 semanas En el estudio se incluyeron 44 gatos seropositivos a ViLeF. Los gatos fueron asignados a uno de los cuatro grupos de tratamiento que recibieron dosis altas de huIFN-α2a 10(5) UI/kg cada 24 h (12 gatos); AZT 5 mg/kg cada 12 h (10 gatos), ambos tratamientos (12 gatos) y placebo (10 gatos)., el tratamiento no condujo a una mejora significativa en los parámetros clínicos, de laboratorio, inmunológicos o virológicos en ningún grupo tratado. Por lo tanto, la eficacia terapéutica general de zidovudina fue menos prometedora en gatos infectados por FeLV que en gatos infectados por VIF (Zeidner, 1990; Hartmann *et al.,* 1995; Stuetzer, 2013).

B.- Inhibidores de la RT análogos de nucleótidos

Los inhibidores de la RT análogos de nucleótidos interactúan con el sitio catalítico de la RT y se incorporan a la cadena de ADN proviral que se alarga, provocando la terminación de la hebra, compitiendo con los nucleótidos naturales por lo tanto, funcionan como inhibidores de sustrato, parecidos a los inhibidores nucleósidos de la RT, diferenciándose en que los inhibidores nucleósidos de la RT contienen un grupo fosfato haciendo que los inhibidores de nucleótidos solo necesiten dos pasos de fosforilación intracelular para convertirse en sus formas activas. Esto evita el primer paso de fosforilación (Cihlar y Ray, 2010).

- **Adefovir**

El adefovir es usada contra herpesvirus, hepatitis B y retrovirus. El adefovir no está autorizado como medicamento contra el VIH, pero sí está actualmente aprobado para tratar en humanos contra la hepatitis B crónica en una forma disponible por vía oral. El adefovir tuvo efectos contra ViLeF *in vitro*. En un estudio en gatos infectados experimentalmente, adefovir previno el desarrollo de viremia persistente por ViLeF si se usaba temprano en la infección, pero el fármaco no fue eficaz en un estudio doble ciego controlado con placebo en gatos infectados de forma natural, cuando este se utilizó durante tres semanas (Hoover *et al,* 1991; de Clercq, 2007).

C.- Inhibidores de la integrasa

La enzima integrasa cataliza la transferencia de cadenas (unión de extremos 3'), que inserta ambos extremos del ADN viral en un cromosoma de la célula huésped. El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de la integración del ADN proviral que se produce mediante la transcripción inversa del ARN viral (Greggs *et al.*,2012).

- **Raltegravir**

  Raltegravir se utiliza en humanos como compuesto anti-VIH. Recientemente se ha demostrado que raltegravir es muy eficaz *in vitro* en varias líneas celulares felinas para la inhibición de ViLeF. La concentración eficaz de raltegravir no tuvo ningún efecto sobre la viabilidad celular y no indujo apoptosis, lo que sugiere que esto también podría ser un método eficaz y fármaco seguro *in vivo*. Un estudio reciente evaluó la eficacia y seguridad de raltegravir. en 7 gatos con infección progresiva por ViLeF inducida experimentalmente. Se administró raltegravir a 40mg VO cada 12h durante 6,5 semanas y luego a 80mg VO cada 12h durante 2,5 semanas. No se incluyó ningún grupo de control en el estudio. El tratamiento logró reducir la viremia en cada gato, de hasta 1 log10 en el ARN viral en 4 de 7 gatos; sin embargo, la viremia repuntó en todos los gatos después de suspender el tratamiento. El fármaco alcanzó concentraciones plasmáticas suficientes con ambas dosis. Se encontró que era seguro y no presentaba efectos secundarios nocivos (Boesch, 2015).

D.- Fármacos Inmunomoduladores:

- **Interferones**

Los interferones (IFN) son moléculas polipeptídicas que desempeñan un papel importante en la mediación de respuestas antivirales y en la modulación de la respuesta inmune. Se pueden dividir en dos tipos principales: IFN tipo I y tipo II. ambos muestran propiedades antivirales. Los IFN de tipo I, (IFN-α, IFN-β e IFN-ω), son producidos por células infectadas por virus.Y el IFN tipo II, que consta únicamente de IFN-γ, es producido por linfocitos T activados y células asesinas naturales en respuesta a su reconocimiento de células infectadas por virus. Los IFN induciendo un estado antiviral en células no infectadas. Los IFN se unen a receptores específicos de la superficie celular y dan como resultado la transcripción de genes estimulados por IFN. Los productos de estos genes son proteínas con potentes propiedades antivirales que interfieren con diversas etapas de la replicación viral (Goodbourn *et al.,* 2000; Gerlach *et al*., 2009).

Investigaciones sugieren que los IFN no afectan la síntesis de proteínas retrovirales y concluyen que la actividad antiviral de los IFN está relacionada con la interferencia en las etapas posteriores del ciclo de replicación viral, como el ensamblaje y la liberación de los viriones. Los interferones también desencadenan que las células infectadas por el virus activen la expresión de genes que contribuyen al proceso de muerte celular programada (apoptosis). De este modo, los IFN previenen la propagación del virus desde las células infectadas y ayudan a eliminar la infección viral (Gomez-Lucia *et al.,* 2009).

Los IFN humanos se han fabricado mediante tecnología de ADN recombinante y están disponibles comercialmente. El IFN-ω felino recombinante está en el mercado en Japón, Australia y países europeos, con licencia para su uso en perros y gatos.

- **Interferón-α humano**

El interferón-α humano recombinante (iFN-α) tiene actividad antiviral e inmunomoduladora, y es activo contra muchos virus de ADN y ARN. Existen dos tipos de tratamientos con iFN-α en gatos:

- Vía subcutánea en dosis altas (1 x 104 a 1 x 106 UI/kg c/24h).
- Vía oral en dosis bajas (1 a 50 UI/kg c/24h).

No se recomienda su administración vía parenteral a gatos, porque el iFN-α humano se vuelve ineficaz después de 3 a 7 semanas debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes que limitan su actividad (Zeidner 2b, 1990).

El IFN-α se puede administrar por vía oral durante un período más prolongado ya que no se desarrollarán anticuerpos durante el tratamiento oral. y se ha utilizado de esta manera para tratar infecciones por VIF y ViLeF. Sin embargo, administrado por vía oral, el IFN-α es inactivado por el ácido gástrico y destruido por la tripsina y otras enzimas proteolíticas en el duodeno. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan efectos antivirales directos después de la aplicación oral, pero aún parece tener actividad inmunomoduladora. Después de la aplicación oral, el IFN-α puede unirse a los receptores de la mucosa de la cavidad bucal, estimulando el tejido linfoide local. Esto conduce a la liberación de citoquinas en las células linfáticas del área oral o faríngea, desencadenando una cascada de respuestas inmunológicas que finalmente actúan de manera sistémica (Cummins *et a*l., 1999; Gerlach *et al.,* 2009).

Se han realizado estudios in vitro sobre el uso de IFN-α en gatos infectados por ViLeF, demostrando que la replicación del ViLeF era inhibida por el IFN-α. Un estudio evaluó la eficacia terapéutica de dosis altas de IFN-α (1,6x104 a 1,6x106 UI/kg SC c/24h) en gatos infectados experimentalmente con ViLeF los cuales presentaban alta carga viral y anemia. Observándose que al cabo de 2 semanas del tratamiento comenzó a disminuir significativa el antígeno circulante del ViLeF, aunque debido al desarrollo de anticuerpos anti IFN-α, los gatos se volvieron

refractarios a la terapia 3 o 7 semanas después iniciar el tratamiento (Jameson y Esexx, 1983; Zeidner 2b, 1990).

En otro estudio de doble ciego controlado con placebo, se evaluaron a 44 gatos infectados por FeLV en los que se detectó antígeno p27 por ELISA. Los gatos fueron asignados a uno de los cuatro grupos de tratamiento que recibieron dosis altas de IFN-α a 10(5) UI/kg cada 24 h (12 gatos), AZT (5 mg/kg cada 12 h; 10 gatos), ambos tratamientos (12 gatos) y con placebo (10 gatos). Todos los gatos fueron tratados durante 6 semanas. Las variables clínicas, incluida la estomatitis, y los parámetros de laboratorio, como los recuentos de CD4(+) y CD8(+) y la concentración sérica del antígeno FeLV p 27, se registraron durante todo el tratamiento. No se observó diferencias significativas entre los grupos durante el período de tratamiento para ninguno de los parámetros se detectaron efectos secundarios notables (Stuetzer *et al*., 2013).

Otro estudio experimental usando IFN-α oral en dosis bajas en un estudio controlado con placebo en infección por ViLeF inducido; Se administraron 0,5 UI/gato (a 8 gatos) y 5 UI/gato (a 5 gatos) (tras la exposición experimental) durante 7 días consecutivos en semanas alternas durante un período de 1 mes. En el cual no se encontraron diferencias en el desarrollo de la viremia entre los grupos, sin embargo, los gatos tratados tuvieron significativamente menos signos clínicos y tiempos de supervivencia más prolongados en comparación con el grupo de placebo, siendo los de mejor respuesta al estudio los gatos que recibieron 0,5 UI/gato (Cummins *et al*., 1999).

Estudios de campo no controlados registran una respuesta beneficiosa en gatos cuando se trataron con dosis bajas de IFN-α oral, pero solo incluyeron un número limitado de gatos y los hallazgos son difíciles de interpretar sin grupos de control. En un estudio más amplio, se comparó el resultado de 69 gatos infectados por ViLeF con signos clínicos que fueron tratados a dosis bajas de IFN-α oral (30 UI/kg/7días en un programa de 1 semana con tratamiento/1 semana sin tratamiento) con los

resultados de tiempos de supervivencia significativamente más prolongados en los gatos tratados (Weiss *et al.,* 1991).

En un estudio controlado con placebo, el tratamiento de gatos infectados por ViLeF con dosis bajas de IFN-α oral (30 UI/gato durante 7 días consecutivos) en un programa de 1 semana de tratamiento/1 semana de descanso) no resultó en una diferencia significativa en el estado del ViLeF, el tiempo de supervivencia, los parámetros clínicos o hematológicos o la impresión subjetiva de los propietarios en comparación con un grupo de placebo. Por lo tanto, este estudio controlado no pudo demostrar eficacia alguna (McCaw *et al*., 2001).

- **Interferón felino-ω**

El interferón felino-ω (iFN-ω), está autorizado como medicamento veterinario en Japón, Australia y países europeos. El iFN-ω felino es una proteína de 171 aminoácidos con un sitio potencial de N-glicosilación. Esta proteína fue expresada en diversos sistemas, sin embargo, los mayores niveles de expresión fueron obtenidos utilizando el sistema baculovirus. Esta proteína es comercializada actualmente en el mercado europeo bajo el nombre de Virbagen Omega (Laboratorios Virbac). Se sugiere un protocolo de tratamiento de 1MU/Kg una vez al día durante 5 días consecutivos, se administra otros dos ciclos de tratamiento de 5 días al cumplir 14 y 60 días de la primera aplicación. No se han informado efectos secundarios graves importantes en gatos (Gil *et al*., 2014).

El IFN-ω felino inhibe la replicación del ViLeF in vitro. En un estudio de campo controlado con placebo, 48 gatos con infección por ViLeF fueron tratados con dosis altas de IFN-ω de 1UM/kg c/24h SC durante 5 días consecutivos. Este tratamiento se aplicó tres veces, dejando varias semanas sin tratamiento entre cada tratamiento. Se registró una diferencia significativa en el tiempo de supervivencia de los gatos tratados frente a los no tratados en un período de seguimiento de 9 meses. Esto apoya la hipótesis de que el IFN-ω inhibe infecciones secundarias en lugar de tener un efecto anti- ViLeF directo (De Mari *et al*., 2004).

2.8. Prevención y control del ViLeF

2.9.1. Prevención

Es posible maximizar la prevención de ViLeF mediante una asociación entre veterinarios y tutores. Con la creación de protocolos de pruebas diagnósticas y vacunación, la educación del personal y de los tutores, programas de alertas para los tutores y la gestión ambiental ayudarían a contener en gran parte el aumento de esta enfermedad. Si bien es cierto el ViLeF afecta a los gatos que son "amigables" o "sociales" con otros gatos, debido al contacto íntimo y cercano entre gatos facilitando su transmisión, como las crías con su madre, el aseo mutuo y cuando comparten comida, agua y areneros. Se ha observado que el ViLeF también se puede transmitir por peleas/mordeduras entre gatos demostrando en algunas investigaciones que los gatos agresivos tienden a tener más riesgo de infección por ViLeF (Goldkamp *et al.,* 2008; Gleich, 2009).

Dentro de las fuentes menos comunes de infección para ViLeF está el contacto con otros fluidos corporales (lágrimas, plasma, orina, heces), transmisión transplacentaria, transfusión de sangre y el uso de instrumentos quirúrgicos / dentales contaminados (Lutz *et al* 2009, Nesina, *et al* 2015, Pacitti, *et al* 1986). Si bien es cierto, cuando los gatos son jóvenes la susceptibilidad se incrementa, el riesgo acumulativo de exposición en toda su vida puede dar como resultado una prevalencia ligeramente mayor a la infección en gatos mayores (Levy *et al.,* 2006).

Para realizar estrategias de prevención debemos comenzar con el reconocimiento de los factores de riesgo asociados al ViLeF. Evaluar individualmente a cada gato minimizando los factores de riesgo que son más dificiles de controlar (ej., estilo de vida, vacunación).

2.9.2. Control

Si un gato es seropositivo a ViLeF en un grupo habitando un mismo lugar, todos se deben realizar la prueba diagnóstica para conocer su estado serológico. Si se halla más casos positivos, este grupo debería irse monitoreando y testeando periódicamente, apartando a los gatos seropositivos, pero, si el tutor

decide no separarlos, los gatos sanos deben ser inmunizados contra el ViLeF, para así lograr incrementar los niveles naturales de anticuerpos. El ViLeF es de fácil control en las superficies pues no representaría un peligro en clínicas veterinarias o alojamientos siempre y cuando los gatos estén en caniles separadas y se utilice productos de limpieza rutinariamente y lavado de manos entre el personal que maneje a los gatos (Minovich *et al*., 2019).

Es importante que los veterinarios nos familiaricemos con estas pautas para el manejo de gatos ViLeF+, ya que probablemente sobrevivirán muchos años después del diagnóstico (Ravi, 2010; Bęczkowski 2015). Los retrovirus son inestables fuera de sus huéspedes y se inactivan en muy poco tiempo en superficies secas; por lo tanto, se considera que tienen poca o ninguna persistencia en el ambiente. Los desinfectantes y detergentes hospitalarios de uso común, inactivan rápidamente al ViLeF, habiendo poco riesgo de transmisión entre gatos por exposición indirecta cuando se siguen medidas de precaución simples y procedimientos de rutinarios de limpieza (Kramer ,2006; Terpstra, 2007).

Aunque la transmisión casual a través del medio ambiente no es común, el ViLeF se transmite eficientemente a través de fluidos corporales contaminados, especialmente la sangre. Por lo tanto, es importante establecer y mantener prácticas adecuadas de higiene en la atención clínica. Los instrumentos dentales y quirúrgicos, los tubos endotraqueales y otros artículos con fluidos corporales deben limpiarse y esterilizarse minuciosamente después de cada uso (Druce, 1977), Las vías y bolsas de líquidos intravenosos, así como los alimentos, Puede contaminarse con fluidos corporales (especialmente sangre o saliva) y no debe compartirse entre los pacientes. Las agujas hipodérmicas no deben reutilizarse y los equipos de dosificación oral, como jeringas, no deben compartirse entre animales. Así también el personal del hospital debe lavarse las manos después de manipular animales y limpiar jaulas (Little *et al*, 2020).

En conclusión, debido a la envoltura lipídica que protege al virus, el ViLeF se hace susceptible a muchos de los desinfectantes de uso comercial. Por lo cual, se utilizará como primera medida de control, en lugares donde se encuentre sangre seca infectada o las secreciones corporales que pueden contener partículas virales. A su vez, limitar la exposición a áreas contaminadas, al uso de instrumentos y otros fómites posiblemente contaminados ya que esto también es parte de un control eficaz donde se quiere minimizar el contagio (Hofmann-Lehmann y Hartmann, 2020).

2.9.3. Vacunación

Si bien es necesario realizar pruebas e identificar a los gatos infectados por ViLeF para prevenir el contagio, la vacunación también es una importante herramienta preventiva. El uso combinado de pruebas y programas de vacunación pueda ser la razón de la disminución de la prevalencia del ViLeF en Europa y América del Norte en las décadas iniciales posteriores al descubrimiento del virus (Little *et al.,* 2020).

Sin embargo, estudios recientes indican que la prevalencia del ViLeF se ha estancado en algunos países, por lo que se necesitan mayores esfuerzos para disminuir aún más la prevalencia (Levy J, 2004; Hofmann *et al*, 2018). En un estudio, se asoció la presencia de ViLeF con gatos tratados por abscesos y heridas por mordedura. Los gatos no vacunados con heridas por mordedura tenían 7,5 veces más probabilidades de infectarse con ViLeF que los gatos vacunados, infiriéndose que la vacuna ViLeF proporcionaría protección (Goldkamp, 2008).

Cuadro 9. Tipos de Vacunas para ViLeF

Tipos de Vacuna	Contenido	Inmunidad que estimula
Virus vivo atenuado	Virus completo	Humoral y celular
Virus muerto o inactivado	Virus completo	Humoral
Recombinante a subunidades	Proteínas p45 y gp70	Humoral
Recombinante vectorizada	Genes *env* y *gag*	Humoral y celular

F*uente: Skyes, 2014*

En la actualidad hay diferentes vacunas en el mercado, como podemos observar en el cuadro 10. También están las vacunas a virus vivo-atenuado y virus muerto-inactivado los cuales tienen el virus completo causando una respuesta más débil que las vacunas recombinantes (Colado y Pérez, 2012).

Sin embargo, hasta ahora es difícil evaluar la eficacia de la vacuna por muchas razones. La mayoría de los ensayos de eficacia publicados fueron pequeños estudios realizados en gatos de investigación y han sido realizados o respaldados por los mismos fabricantes de vacunas (Grosenbaugh *et al*, 2017). Otros factores que dificultan la interpretación de los estudios de eficacia de las vacunas son la falta de protocolos estandarizados de provocación y prueba, así como la dificultad de lograr infectar grupos de control de gatos adultos sin inducir supresión inmune (Poulet *et al.,* 2015).

Aunque se ha demostrado que las vacunas contra el ViLeF pueden proteger a algunos gatos contra la infección progresiva, la vacunación no siempre impedirá la integración del ADN proviral después de la exposición al virus. un estudio que utilizó vacunas inactivadas halló que, después de la exposición, los gatos vacunados no tenían antígeno viral, ARN viral, ADN proviral o virus infeccioso detectables (Torres *et al*., 2006). En consecuencia, no se puede concluir que la vacunación contra ViLeF pueda proteger contra todos los resultados de la infección por FeLV (Hofmann *et al*., 2007).

Sin embargo, varias vacunas actuales son de gran importancia clínica debido a que parecen ser eficaces para prevenir la infección progresiva y, por lo tanto, son capaces de reducir las enfermedades asociadas al ViLeF Varios estudios iniciales indicaron que la duración de la inmunidad al ViLeF persiste durante al menos 12 meses después de la vacunación y, en otro estudio, la mayoría de los gatos resistieron a la infección cuando se les expuso al virus 2 años después de la vacunación (Harbour, 2002; Jirjis, 2010; Grosenbaugh 2017).

La vacunación contra ViLeF no disminuye la importancia del uso de las pruebas serológicas para aislar a los gatos que estén infectados progresivamente. Ya que los gatos vacunados y no vacunados que se infectan progresivamente podrían ser fuentes de infección para otros gatos. Vacunar contra ViLeF no interfiere con las pruebas de diagnóstico, ya que las pruebas rápidas de uso en la clínica diaria PoC detectan el antígeno viral. Por tal motivo, es necesario determinar el estado de salud de todos los gatos, incluidos los vacunados. Vacunar a gatos seropositivos no tendría valor terapéutico y cada vacunación sería innecesaria, convirtiéndose probablemente en riesgo de reacciones adversas (Helfer *et al.,* 2015).

Si se desconoce el estado de un gato vacunado y luego se determina que el gato tiene una infección progresiva por ViLeF, se podría cuestionar la eficacia de la vacuna. y un posible fracaso de la vacuna. Por tal motivo, se recomienda siempre realizar una prueba diagnóstica para ViLeF en los gatos antes de recibir su primera vacunación (Little *et al.,* 2020).

Las pautas de vacunación de la AAFP (American Association of Feline Practitioners) recomiendan la vacunación contra ViLeF para todos los gatitos hasta 1 año de edad inclusive, y para gatos adultos en riesgo (Scherk 2013) Se recomienda encarecidamente la vacunación de todos los gatitos (al menos en áreas con alta prevalencia de infección) porque el estilo de vida y el riesgo de exposición al ViLeF cambian con frecuencia después de la adquisición. Además, los gatitos son más susceptibles a la infección progresiva, a las enfermedades asociadas al ViLeF y a la muerte si se exponen a este virus en comparación con los gatos adultos. Cuando se determina que la vacunación contra ViLeF es apropiada, se recomienda una serie primaria de dos dosis, administrándose la primera dosis a las 8 semanas de edad, seguida de una segunda dosis administrada a las 3 a 4 semanas post vacunación (Little *et al*., 2020).

Se debe administrar una única vacuna de refuerzo 1 año después de completar la serie inicial. La vacunación puede suspenderse posteriormente si no existe ningún riesgo adicional de acuerdo el estilo de vida, el medio ambiente y el estado de salud del gato. A su vez la AAFP de 2013, recomienda la

revacunación cada 2 años en el caso de gatos con bajo riesgo de infección y anualmente para los gatos con mayor riesgo, según su estilo de vida, el medio ambiente y el estado de salud general. Desde que se publicaron esos lineamientos de vacunación, se encuentran disponibles vacunas ViLeF con inmunidad de mayor duración. Cuando se dispone de vacunas con una duración de inmunidad de tres años, es posible considerar su uso. El Panel Asesor de Vacunación Felina de la AAFP de 2013 recomienda administrar vacunas ViLeF subcutáneas en la extremidad trasera izquierda distal a la articulación de la rodilla.

Cuadro 10. Protocolo de Vacunación para gatos de 2 años en adelante.

PROTOCOLO DE VACUNACIÓN CONTRA VILEF RECOMENDADO POR LA AAFP (American Association of Feline Practitioners)
Protocolo de revacunación para gatos de 2 años en adelante: • No revacunar gatos sin riesgo de exposición, como: – Gatos que viven en un hogar con un solo gato y no están expuestos a otros gatos. – Gatos que viven en una casa con otros gatos que se sabe que son ViLeF negativos. – Gatos con acceso al exterior únicamente a un recinto o sin acceso al exterior. – Gatos sin exposición a gatos infectados por FeLV o gatos de origen desconocido. Estado del FeLV • Revacunar anualmente a gatos con alto riesgo de exposición, como: – Gatos con acceso al exterior. – Gatos que conviven con gatos infectados por ViLeF. – Gatos en contacto con gatos de estatus ViLeF desconocido • Revacunar cada 2 años a gatos con bajo riesgo de exposición, como: – Gatos sin antecedentes de agresión entre gatos (p. ej., mordeduras previas de peleas de gatos) – Gatos con acceso limitado al exterior y baja posibilidad de exposición a los gatos de estado desconocido del ViLeF

Cuadro 11. Protocolo de vacunación para gatos no vacunados.

PROTOCOLO DE VACUNACIÓN CONTRA VILEF RECOMENDADO POR LA AAFP (American Association of Feline Practitioners)
Protocolo de vacunación inicial para gatitos y gatos adultos no vacunados: • Vacunar contra el ViLeF a todos los gatos con riesgo de infección y todos los gatitos hasta 1 año de edad. • Realice pruebas a todos los gatos para detectar infección por retrovirus antes de vacunarlos (independientemente de la edad). • Administre la primera vacuna a las 8 semanas de edad. • Vacunar segunda dosis, con 3 a 4 semanas de diferencia. • Administrar la vacuna de refuerzo contra el ViLeF 1 año después de la serie inicial de vacunas.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Actualizar el diagnóstico y el tratamiento del virus de la Leucemia Felina en los felinos domésticos.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar los diferentes métodos de diagnóstico de la enfermedad de la Leucemia Felina para sus diferentes fases.

- Identificar los fármacos que hasta el momento hayan demostrado eficacia comprobada en el tratamiento de la Leucemia Felina.

- Determinar las principales limitantes en la investigación actual sobre el diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Felina, y destacar las áreas que requieren mayor atención y desarrollo en futuras investigaciones.

IV. METODOLOGIA

4.1 Área de estudio

Se realizará una búsqueda de los documentos y la bibliografía académica que reúna publicaciones tales como artículos científicos y libros que brinden información y reflejen el estado actual del diagnóstico temprano y tratamiento de la Leucemia felina. Esta revisión sistemática será realizada a nivel nacional e internacional con información de los últimos 20 años y literatura relevante de años anteriores.

4.2 Diseño de investigación

Se realizará una búsqueda de la evidencia científica actualizada sobre el estado actual del diagnóstico temprano y tratamiento de la Leucemia felina.

4.3 Población y muestra

Se incluyeron los documentos científicos más actuales y relevantes con información científicamente validada para el presente estudio.

Se obtuvieron publicaciones científicas de diversos repositorios científicos, como: Elsevier, Google Scholar, Medline, Scielo, ScienceDirect, Scopus y PubMed.

4.4 Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información

4.4.1 Materiales

Se realizó mediante técnicas de búsqueda electrónica y metódica en diversas bases de datos científicas como: Elsevier, Google Scholar, Medline, Scielo, ScienceDirect, Scopus y PubMed, con el objetivo de identificar estudios sobre el diagnóstico y tratamiento de la Leucemia felina.

4.4.2 Criterios de selección

4.4.2.1 Criterios de inclusión

- Se incluirán estudios científicos, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas publicadas en revistas científicas indexadas.
- Investigaciones relacionadas al diagnóstico y tratamiento de la Leucemia felina.
- Estudios orientados a la especie felina y otras.

4.4.2.2 Criterios de exclusión

- Investigaciones no publicadas en revistas científicas indexadas.

4.5 Procedimientos de recolección

4.5.1 Identificación y selección de la información

Se utilizaron métodos de búsqueda electrónica y sistemática para realizar una exploración bibliográfica en repositorios científicos como Elsevier, Google Scholar, Medline, Scielo, ScienceDirect, Scopus y PubMed. La búsqueda incluyó las siguientes palabras claves:

- Diagnóstico - ELISA
- PCR - ViLeF
- Tratamiento - Antivirales

4.5.2 Recuperación de la información

Los trabajos identificados se someterán a un proceso de evaluación basado en criterios de selección y exclusión previamente definidos. Las publicaciones que no se ajusten al objetivo específico de la investigación no se tendrán en cuenta.

V. CONCLUSIÓN

El diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Felina representa un desafío en la práctica clínica, debido a los diferentes estados de la enfermedad, la cual puede variar con el tiempo y al comportamiento del sistema inmunológico frente al virus. Es importante interpretar correctamente las pruebas diagnósticas conociendo la patogénesis de la infección y los diferentes métodos de diagnóstico para esta enfermedad. De esta manera podremos tener un resultado correcto y brindarle al paciente un tratamiento acorde al estado de la enfermedad en la que se encuentre.

La American Association of Feline Practitioners (AAFP) recomienda realizar la prueba que detecta el antígeno p27 del ViLeF a todos los gatos al momento de su adquisición, antes de su primera vacuna, tras la posible exposición a gatos infectados por el ViLeF y como parte de una evaluación diagnóstica ante la sospecha de estar infectado. Las pruebas con tecnología ELISA para detectar la proteína p27 es la primera opción al momento de diagnosticar el ViLeF. Estas pruebas se realizan de sangre entera, suero o plasma siendo utilizadas con frecuencia en las clínicas veterinarias y en refugios de animales.

Esas pruebas son las conocidas como pruebas POC (point of care) de fácil uso y de rápido resultados, contamos en nuestro país con las de tipo ELISA como el SNAP® VIF/FeLV Combo (IDEXX) y también pruebas de tipo inmunocromatográficas ICGA, que están disponibles como test rápidos, en nuestro país contamos con (Anigen Rapid FIV/ FeLV del Laboratorio BIONOTE® y Rapid test FeLV del laboratorio FUSIDA BIOLOGY®). Sin embargo, la prueba de SNAP IDEXX demuestra ser una prueba altamente sensible y específica (98.6% / 98.2% respectivamente) la cual se recomienda usarla a partir de la 3 semana post infección como prueba diagnóstica para la infección por ViLeF ya que en estudios comparativos (pág. 33) demostraron ser más confiables que las otras.

Otras opciones de prueba de ViLeF disponibles para complementar o reconfirmar el diagnostico, incluyen pruebas de PCR para detectar ADN proviral en sangre o médula ósea y pruebas de PCR con transcriptasa reversa (RT) para detectar ARN viral en sangre o saliva. Dado que las infecciones progresivas y regresivas pueden ser indistinguibles muy temprano en el curso de la infección (ambas son p27 positivas, PCR positivas y RT-PCR positivas durante la fase virémica), puede ser necesario repetir la prueba del antígeno p27, luego de 3 semanas aproximadamente, para diferenciar las infecciones progresivas (p27 positivo- persistentemente) e infecciones regresivas (p27 positivo transitoriamente).

La indicación principal para el uso del PCR es la sospecha de una infección latente en gatos con linfomas o síndromes de supresión de la médula ósea. En la infección latente, no hay replicación viral, por lo tanto, las pruebas que detectan el antígeno viral p27 son negativas. La PCR también puede ser útil para ayudar a determinar el verdadero estado de gatos con resultados discordantes obtenidos con otras técnicas. La combinación de las pruebas de detección de rutina (Puebas POC como ELISA o Inmunocromatográficas) y las pruebas confirmatorias (PCR) permitirán determinar con precisión el estado con respecto a la infección por FeLV en la mayoría de los gatos. En nuestro país contamos con algunos laboratorios que realizan PCR como Vetssuport, Bioanalisis, sf Laboratorio y Biopacific. En otros países existen Equipos para laboratorio veterinario de las marcas como IDEXX y BIOGAL.

A pesar de los signos clínicos que acompañan la infección por ViLeF y la poca esperanza de vida que puede ser variable en cada gato seropositivo, muchos dueños deciden brindar tratamiento a sus gatos. Existen pocos quimioterápicos antivirales que no causen efectos secundarios demostrados, como el raltegravir (40mg/gato PO) y la zidovudina (5mg/kg PO) los cuales han demostrado controlar la viremia en los gatos sometidos a estudios y en algunos casos se presentaron recidivas al dejar el tratamiento.

Los tratamientos inmunomoduladores (interferones), son medicamentos muy usados en gatos infectados por ViLeF, no sólo estimulan el sistema inmune, sino que además tiene un efecto antiviral demostrado en las investigaciones, estos inmunomoduladores inducen la síntesis de interferones y otras citoquinas, restaurando la función inmunitaria afectada, para que así el paciente controle la carga viral y logre recuperarse de la enfermedad.

El interferón alfa de origen humano se probó y usó principalmente para tratar gatos infectados por ViLeF, algunos de estos estudios obtuvieron respuesta favorable en gatos tratados con dosis bajas de interferón por vía oral (30U/gato) dentro de las 3 a 7 semanas post infección, algunos estudios fueron difíciles de interpretar, ya que no tuvieron grupos de control y no produjeron diferencias estadísticamente significativas en el estado de ViLeF. Sin embargo, en otros estudios en combinación con antivirales como la zidovudina tuvieron resultados positivos.

El único interferón de uso veterinario registrado en Europa (y Japón, Australia, Nueva Zelanda y México) es el interferón omega recombinante de origen felino – Virbagen Omega de la marca Virbac. Este interferón felino difiere del humano en lo que respecta a su antigenicidad (y, en consecuencia, no provoca el desarrollo de anticuerpos si se utiliza en gatos). Por lo tanto, aunque el interferón omega felino se utilice a largo plazo, los gatos no desarrollarán anticuerpos. La dosis a usar es de 1 MU/Kg peso vivo debiendose administrar tres tratamientos independientes de 5 días el día 0, día 14 y día 60, durante una fase clínica no terminal, en gatos mayores de 9 semanas. El interferón omega felino fue evaluado para el tratamiento en gatos llevados a consulta con signos clínicos asociados con infección por FeLV en el campo, Los animales fueron controlados durante un máximo de 1 año para observar la presencia de signos clínicos y su muerte, siendo esta última significativamente más baja en comparación con el grupo placebo.

En el tratamiento de los gatos con FeLV, se registró una disminución de los signos clínicos durante 4 meses y una reducción del índice de mortalidad. El índice de mortalidad en los gatos anémicos infectados por FeLV (alrededor del 60%) se redujo en un 30% aproximadamente. En los gatos no anémicos, el índice de mortalidad (50%) disminuyó un 20%. El índice de mortalidad fue bajo (5%) en los gatos infectados por FIV y no varió con el tratamiento. En la población de gatos (ya fueran FeLV positivos, FIV positivos o estuvieran infectados por ambos virus), se observó una disminución de los signos clínicos con el tiempo, con lo que mejoró la calidad de vida de los animales.

Desafortunadamente el nivel de eficacia de la quimioterapia antiviral como se infiere resulta ser deficiente y la duración de los tratamientos utilizados en los ensayos clínicos no lograron ser los adecuados para infecciones con cursos clínicos tan prolongados. Además, se desconoce el grado de generalización entre las infecciones experimentales en gatos mantenidos en condiciones de laboratorio y gatos domésticos infectados con cepas de campo. Por lo tanto, es muy importante que se lleven a cabo más ensayos doble ciego controlados con placebo bien diseñados que utilicen antivirales en gatos naturalmente infectados por retrovirus y así permitir juzgar la eficacia del tratamiento y los efectos adversos de los diferentes compuestos antivirales.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ***Acosta F. 2019.*** Determinación de la prevalencia y comparación de los factores de riesgo del virus de la leucemia felina (ViLeF) presente en los felinos domésticos en la ciudad de Quito. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnista, Quito; Universidad Central del Ecuador, 67p.
2. ***Anai Y, Ochi H, Watanabe S, Nakagawa A, Kawamura M, Gojobori T, Nishigaki K. 2012***. Infectious Endogenous Retroviruses in Cats and Emergence of Recombinant Viruses. J Virol.;86:8634–8644.
3. ***Anderson M, Lauring A, Burns C, Overbaugh J. 2000.*** "Identification of a Cellular Cofactor Required for Infection by Feline Leukemia Virus." Science 287(5459): 1828–30.
4. ***Anderson M, Lauring A, Robertson S, Dirks C, Overbaugh J. 2001.*** Feline Pit2 functions as a receptor for subgroup B feline leukemia viruses. J Virol 75(22), 10563-10572.
5. ***Arellano O, Figueroa J, Salmerón F, Iturbe T. 2013.*** Seroprevalencia del virus de leucemia felina en gatos ferales en la Ciudad de México. Vanguardia Veterinaria, 16(95), 26–30.
6. ***Auwerx J, Esnouf R, De Clercq E. 2004.*** Susceptibility of feline immunodeficiency virus/human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase chimeras to non-nucleoside RT inhibitors. Mol Pharmacol; 65: 244–251.
7. ***Barnett A, Wense D, Li W, Fass D, Cunningham J. 2003.*** Structure and mechanism of a correceptor for infection by a pathogenic feline retrovirus. J. Virol. 77(4), 2717–2729.
8. ***Beall M, Buch J, Cahill J, Clark G, Hanscom J, Estrada M, 2019.*** Evaluation of a quantitative enzyme-linked immunosorbent assay for feline leukemia virus p27 antigen and comparison to proviral DNA loads by real-time polymerase chain reaction. Comp Immunol Microbiol Infect Dis.; 67: 101348.
9. ***Beatty J, Tasker S, Jarrett O. 2011***. Markers of feline leukaemia virus infection or exposure in cats from a region of low seroprevalence. J Feline Med Surg; 13:927–33.

10. ***Bęczkowski P, Litster A, Lin T, Mellor D. 2015.*** Contrasting clinical outcomes in two cohorts of cats naturally infected with feline immunodeficiency virus (FIV). Vet Microbiol; 176: 50–60.
11. ***Boesch A, Cattori V, Riond B. 2015.*** Evaluation of the effect of short-term treatment with the integrase inhibitor raltegravir (Isentress) on the course of progressive feline leukemia virus infection. Vet Microbiol; 175: 167–178.
12. ***Brenn S, Couto S, Craft D. 2008.*** Evaluation of P-glycoprotein Expresión in feline lymphoma and correlation with clinical outcome. Vet Comp Oncol.;6:201–211.
13. ***Calle J, Fernández L, Morales M, Ruiz J. 2013.*** Virus de la leucemia felina: un patógeno actual que requiere atención en Colombia. Veterinaria y Zootecnia ISSN 2011-5415,7(2), 117–138
14. ***Cano J, Gallelli M, Gómez N. 2011.*** Virus de la Leucemia Felina (ViLeF): Actualización. Revista Veterinaria Argentina, Vol XXVIII. 28(280), 1–13. http://www.veterinariargentina.com/revista/2011/08/18822/comment-page-1/
15. ***Canto M, Bolio M, Ramírez H, Cen C. 2019.*** Aspectos epidemiológicos, clínicos y de diagnóstico del ViLeF y VIF: una revisión actualizada. *Ciencia y agricultura*, *16*(2), 57–77. DOI:10.19053/01228420.v16.n2.2019.9119.
16. ***Carballés V. 2007.*** Diagnóstico de leucemia felina: Resultados discordantes ELISAPCR. https://www.gattos.net/images/Publicaciones/Vanesa/Conferencias/DIAGNOSTICODELEUCEMIAFELINAresultadosdiscordantesELISA-PCR.pdf
17. ***Carioto L. 2019.*** Feline Leukemia Virus. En J. S. Weese & M. Evason (Eds.), Infectious diseases of the dog and cat: A color handbook (pp. 249–253). Productivity Press.
18. ***Cattori V, Pepin A, Tandon R. 2008.*** Real-time PCR investigation of feline leukemia virus proviral and viral RNA loads in leukocyte subsets. Vet Immunol Immunopathol.;123:124–128.
19. ***Cattori V, Hofmann-Lehmann R. 2008.*** Absolute quantitation of feline leukemia virus proviral DNA and viral RNA loads by TaqMan real-time PCR and RT-PCR. Methods Mol Biol.;429:73-87. doi: 10.1007/978-1-60327-040-3_6.PMID: 18695960
20. ***Cattori V, Tandon R, Riond B, Pepin A, Lutz H, Hofmann-Lehmann R. 2009:*** The kinetics of feline leukaemia virus shedding in experimentally

infected cats are associated with infection outcome. Vet Microbiol 133(3), 292-296.

21. ***Chiabrando D, Marro S, Mercurio S. 2012***. The mitochondrial heme exporter FLVCR1b mediates erythroid differentiation. J Clin Invest.;122:4569–4579.
22. ***Chiu E, Hoover E, and VandeWoude S. 2018***. A retrospective examination of feline leukemia subgroup characterization: viral interference assays to deep sequencing Viruses 10
23. ***Cihlar T, Ray A. 2010.*** Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 years after zidovudine. Antiviral Res; 85: 39–58.
24. ***Colado M, Pérez V. 2012.*** Enfermedades Infecciosas felinas. Servet.
25. ***Cullen C, Haines D, Jackson M. 2002*** Lack of detection of feline leukemia and feline sarcoma viruses in diffuse iris melanomas of cats by immunohistochemistry and polymerase chain reaction. J Vet Diagn Invest.;14:340–343.
26. ***Cummins J, Beilharz M, Krakowka S. 1999.*** Oral use of interferon. J Interferon Cytokine Res; 19: 853–857.
27. ***Da-Costa F, Del-Valle A, Machado S, Corbellini G, Coelho L, Rosa E, González R. 2017.*** Hematological Findings and Factors Associated with Feline Leukemia Virus (FeLV) and Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Positivity in Cats from Southern Brazil. Pesquisa Veterinária Brasileira, 37(12), 1531-1536. DOI:10.1590/S0100-736X2017001200028.
28. ***De Clercq E. 2007.*** Acyclic nucleoside phosphonates: past, present and future. Bridging chemistry to HIV, HBV, HCV, HPV, adeno-, herpes-, and poxvirus infections: the phosphonate bridge. Biochem Pharmacol; 73: 911–922.
29. ***De Clercq E. 2013.*** The nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors in the treatment of HIV infections (AIDS). Adv Pharmacol; 67: 317–358.
30. ***De Mari K, Maynard L, Sanquer A. 2004.*** Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)- infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. J Vet Intern Med; 18: 477–482.

31. ***Dunham S, Graham E. 2008.*** Retroviral infections of small animals. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 38(4), 879–901, ix. DOI:10.1016/j.cvsm.2008.03.005
32. ***Ellis S, Rodan I, Carney H, Heath S, Rochlitz I, Shearburn L, Sundahl E, Westropp J. 2013.*** AAFP and ISFM feline environmental needs guidelines. Journal of Feline Medicine and Surgery, 15(3), 219–230. DOI:10.1177/1098612X13477537
33. ***Englert T, Lutz H, Sauter-Louis C. 2012.*** Survey of the feline leukemia virus infection status of cats in Southern Germany. J Feline Med Surg;14:392–8.
34. ***Filoni C. 2012***. "Surveillance Using Serological and Molecular Methods for the Detection of Infectious Agents in Captive Brazilian Neotropic and Exotic Felids." J of Vet Diagno Inv 24(1): 166–73.
35. ***Fleming M, Hamza I. 2012*** Mitochondrial heme: an exit strategy at last. J Clin Invest.;122:4328–4330.
36. ***Floyd K, Suter PF, Lutz H. 1983.*** Granules of blood eosinophils are stained directly by anti-immunoglobulin fluorescein isothiocyanate conjugates. Am J Vet Res 44(11), 2060-2063.
37. ***Galdo-Novo S, Bucafusco D, Díaz L, Bratanich A. 2016.*** Viral Diagnostic Criteria for Feline Immunodeficiency Virus and Feline Leukemia Virus Infections in Domestic Cats from Buenos Aires, Argentina. Revista Argentina de Microbiología, 48(4), 293-297. DOI:10.1016/j.ram.2016.07.003.
38. ***Geret C, Cattori V, Meli M. 2011.*** Feline Leukemia virus outbreak in the critically endangered Iberian lynx (Lynx pardinus): high-throughput sequencing of envelope variable region A and experimental transmission. Archives of Virol, v.156, n.5, p.839-854.
39. ***Gerlach N, Gibbert K, Alter C. 2009.*** Anti-retroviral effects of type I IFN subtypes in vivo. Eur J Immunol; 39: 136–146.
40. ***Gil S, Leal R, McGahie D. 2014.*** Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: clinical and laboratory evaluation. Res Vet Sci; 96: 79–85.
41. ***Gleich S, Krieger S, Hartmann K, 2009***. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. J Feline Med Surg; 11:985–92.

42. ***Goldkamp C, Levy J, Edinboro C, Latchara J. 2008.*** Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in cats with abscesses or bite wounds and rate of veterinarian compliance with current guidelines for retrovirus testing. J Am Vet Med Assoc; 232:1152–8. DOI:10.2460/javma.232.8.1152
43. ***Gómez N, Passeri C. 2013.*** Importancia clínica de los mecanismos desarrollados por los virus felinos para ejercer o incrementar su patogenicidad y para perpetuarse en la especie. Rev. Med. Vet. (B. Aires) 94, 47, 51, 52.
44. ***Gómez N, Guida N. 2010.*** Enfermedades infecciosas de los caninos y felinos. Editorial Intermédica. 2010. 368 – 372, 375.
45. ***Gomez-Lucia E, Collado V, Miro G, 2009.*** Effect of type-I interferon on retroviruses. Viruses; 1: 545–573.
46. ***Goodbourn S, Didcock L, Randall R. 2000.*** Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. J Gen Virol; 81: 2341–2364.
47. ***Greene C. 2023.*** Infectious Diseases of the Dog and Cat. 5ta Edición. Editorial El Sevier. 382 – 413
48. ***Greggs W, Clouser C. 2012.*** Patterson SE, et al. Discovery of drugs that possess activity against feline leukemia virus. J Gen Virol; 93: 900–905.
49. ***Grosenbaugh D, Frances-Duvert V, Abedi S. 2017***. Efficacy of a nonadjuvanted recombinant FeLV vaccine and two inactivated FeLV vaccines when subject to consistent virulent FeLV challenge conditions. Biologicals; 49: 76–80.
50. ***Hardy W, Hirshaut Y, Hess P. 1973***. Detection of the feline leukemia virus and other mammalian onornaviruses by immunofluorescence. Bibliotheca Haematologica, v.39, p.778-799.
51. ***Hardy W. Zuckerman E. 1991.*** Ten-year study comparing enzyme-linked immunosorbent assay with the immunofluorescent antibody test for detection of feline leukemia virus infection in cats. Am Vet Med Assoc. Nov 15;199(10):1365-73.PMID: 1666084
52. ***Hartmann K, Donath A, Kraft W. 1995.*** AZT in the treatment of feline immunodeficiency virus infection: part 2. Feline Pract; 23(6): 13–20

53. ***Hartmann K, Griessmayr P, Schulz B. 2007.*** Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. J Feline Med Surg; 9: 439–445.
54. ***Hartmann K, Levy J. 2017.*** Feline Leukemia Virus infection. In S.J. Ettinger, E.C. Feldman & E. Coté (eds.). Textbook of Veterinary Internal Medicine (8th ed.) (pp. 2442-2455). St. Louis, Missouri: Elsevier.
55. ***Hartmann K. 2012.*** Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. Viruses, v.4, n.11, p.2684-2710.
56. ***Hartmann K.(b) 2012*** How I treat feline retrovirus infections. NAVC Clinician's Brief.;5:79–84.
57. ***Hartmann K. (c) 2012*** Antiviral and immunomodulatory chemotherapy. In: Greene CE, ed. Infectious Diseases of the Dog and Cat. 4th ed. St Louis, Missouri: Elsevier, Saunders;:10–24.
58. ***Hartmann K, Hofmann-Lehmann R. 2020.*** What's New in Feline Leukemia Virus Infection. Review article| volume 50, issue 5, p1013-1036, July 14.
59. ***Helfer-Hungerbuehler A, Cattori V, Boretti F. 2010.*** Dominance of highly divergent feline leukemia virus A progeny variants in a cat with recurrent viremia and fatal lymphoma. Retrovirology;7:14.
60. ***Helfer-Hungerbuehler A, Widmer S, Kessler Y. 2015.*** Long-term follow up of feline leukemia virus infection and characterization of viral RNA loads using molecular methods in tissues of cats with different infection outcomes. Virus Res;197:137–50.
61. ***Helfer-Hungerbuehler A, Spiri A, Riond B, 2015.*** No benefit of therapeutic vaccination in clinically healthy cats persistently infected with feline leukemia virus. Vaccine; 33: 1578–1585.
62. ***Hisasue M, Nagashima N, Nishigaki K. 2009.*** Myelodysplastic síndromes and acute myeloid leukemia in cats infected with feline leukemia virus clone33 containing a unique long terminal repeat. Int J Cancer.;124:1133–1141.
63. ***Hofmann-Lehmann R, Huder J, Gruber S. 2001.*** Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. J Gen Virol; 82:1589–1596.
64. ***Hofmann-Lehmann R, Cattori V, Tandon R, Boretti S, Meli M, Riond B, Pepin A, Willi B, Ossent P, Lutz H.*** **2007**. Vaccination against the feline

leukaemia virus: outcome and response categories and long-term follow-up. Vaccine; 25: 5531–5539.

65. ***Hofmann-Lehmann R, Cattori V, Tandon R. 2008.*** How molecular methods change our views of FeLV infection and vaccination. Vet Immunol Immunopathol;123:119–23.
66. ***Hofmann-Lehmann R, Gonczi E, Riond B, Meli M, Willi B, Howard , Schaarschmidt-Kiener D, Regli W, Gilli U, Boretti F. 2018.*** Feline leukemia virus infection: importance and current situation in Switzerland. Schweiz Arch Tierheilkd 160(2), 95-105.
67. ***Hofmann-Lehmann R, Hartmann K. 2020.*** Feline leukaemia virus infection. A practical approach to diagnosis.
68. ***Hoover E, Ebner J, Zeidner N. 1991.*** Early therapy of feline leukemia virus infection (FeLVFAIDS) with 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine (PMEA). Antiviral Res; 16: 77–92.
69. ***(ICTV) International Committee on Taxonomy of Viruses. 2020***. Londres: International Union of Microbiological Societies. [Internet]. Disponible en: https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202205008&taxon_name=Feline%20leukemia%20virus
70. ***Jameson P, Essex M. 1983.*** Inhibition of feline leukemia virus replication by human leukocyte interferon. Antiviral Res; 3: 115–120.
71. ***Jarrett O, Pacitti A, Hosie M. 1991***. Comparison of diagnostic methods for feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. J Am Vet Med Assoc.;199:1362–1364.
72. ***Jarrett W, Crawford E, Martin W, Davie F. 1964.*** A virus-like particle associated with leukemia (lymphosarcoma). Nature. v.202, p.567-569,
73. ***Jarrett O, Neil J.. 2012***, Feline Leukaemia Virus. Wiley Online Library. Published Online. 1 - 4 Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com.scihub.org/doi/10.1002/9780470015902.a0001021.pub2/abstract.
74. ***Jirjis F, Davis T, Lane J, 2010.*** Protection against feline leukemia virus challenge for at least 2 years after vaccination with an inactivated feline leukemia virus vaccine. Vet Ther; 11: E1–E6.

75. ***Kramer A, Schwebke I, Kampf G. 2006.*** How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis; 6. doI: 10.1186/1471-2334-6-130.
76. ***Kyle K, Wright Z. 2010.*** Apparent feline leukemia virus-induced Chronic lymphocytic leukemia and response to treatment. J Feline Med Surg.;12:341–344.
77. ***Laberke S, Hartmann K. 2009.*** Differenzialdiagnostische Aspekte und Charakterisierung der Anämie bei 79 Katzen unter besonderer Berücksichtigung der Rolle von Infektionen mit felinen Hämoplasmen. *Tierarztl Prax*.;37:33.
78. ***Lauring A, Cheng H, Eiden M. 2002.*** Genetic and biochemical analyses of receptor and cofactor determinants for T-cell- tropic feline leukemia virus infection. J Virol.;76:8069–8078.
79. ***Levy J. 2000*** FeLV and non-neoplastic FeLV-related disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Philadelphia: WB, Saunders;:424–432.
80. ***Levy J, Scott H, Lachtara J, Crawford P. 2006.*** Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in north america and risk factors for seropositivity. Journal ofthe American Veterinary Medical Association, v.228, p.371-376, https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/228/3/javma.228.3.371.xml.
81. ***Levy J, Crawford P, Tucker S 2017:*** Performance of 4 Point-of-Care Screening Tests for Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus. J Vet Intern Med 31(2), 521-526.
82. ***Levy G. 2015.*** Prevalencia del virus de la Leucemia felina en gatos recogidos del distrito de Miraflores, Lima – Perú. Tesis de Médico Veterinario Zootecnista. Lima: Univ. Cientifica del Sur. 48p.
83. ***Little S. 2011***. review of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus seroprevalence in cats in Canada. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.143, n.3-4, p.243-245.
84. ***Little S, Levy J, Hartmann K, Hofmann-Lehmann R, Hosie M, Olah G. St Denis K, 2020*** AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. J Feline Med Surg 2020;22(1):5–30.

85. ***Lopez N. Jacobson R. Scarlett J. Center S. Randolph J. Scott F. 1989.*** Sensitivity and specificity of blood test kits for feline leukemia virus antigen. J Am Vet Med Assoc 195(6), 747-751.
86. ***Lucas U, Iturbe T, Guadalupe Sánchez M. 2018.*** Seroprevalencia y factores de riesgo asociados a leucemia viral felina, en gatos enfermos que asisten por el Área de Medicina de Gatos del HVE-UNAM, entre enero de 2016 y marzo de 2018. Vanguardia Veterinaria, 16(95), 18–24.
87. ***Luckman C, Gates M. 2017.*** "Epidemiology and Clinical Outcomes of Feline Immunodeficiency Virus and Feline Leukaemia Virus in Client-Owned Cats in New Zealand." 2017 Sep 19;3(2) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202540/
88. ***Lutz H, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie M, Lloret A, Marsilio F, Pennisi M, Radford A, Thiry E, Truyen U, Horzinek M. 2009.*** Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *11*(7), 565–574. DOI:10.1016/j.jfms.2009.05.005.
89. ***Lutz H. Pedersen N. Durbin R. Theilen G.1983.*** Monoclonal antibodies to three epitopic regions of feline leukemia virus p27 and their use in enzyme-linked immunosorbent assay of p27. J Immunol Methods 56(2), 209-220.
90. ***MacLachlan N, Dubovi E. 2016.*** *Retroviridae.* En Fenner's Veterinary Virology (pp. 269–297). Elsevier Science Publishing Co Inc. DOI10.1016/b978-0-12-800946-8.00014-3
91. ***Mandrioli L, Morini M, Biserni R. 2012.*** A case of feline neurolymphomatosis: pathological and molecular investigations. J Vet Diagn Invest.;24:1083–1086.
92. ***Major A, Cattori V, Boenzli E. 2010.*** Exposure of cats to low doses of FeLV: seroconversion as the sole parameter of infection. Vet Res;41:17.
93. ***McCaw D, Boon G, Jergens A. 2001.*** Immunomodulation therapy for feline leukemia virus infection. J Am Anim Hosp Assoc; 37: 356–363.
94. ***Meichner K, Kruse DB, Hirschberger J. 2012.*** Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. Vet Rec.;171:348.
95. ***Meli M, Cattori V, Martínez F. 2010.*** Feline leukemia virus infection: a threat for the survival of the critically endangered Iberian lynx (Lynx pardinus). Veterinary Immunology and Immunopathology, v.134, n.1-2, p.61-67,

96. ***Mendoza R, Miller A, Overbaugh J. 2013.*** Disruption of thiamine uptake and growth of cells by feline leukemia virus subgroup A. J Virol.;87:2412–2419.
97. ***Minovich F, Rubio A, Sanz L. 2019.*** Manual práctico de medicina felina. Barcelona España: Multimedia Ediciones Veterinaria.
98. ***Molina V, Orjuela M. 2021.*** Frecuencia de la Leucemia Felina (ViLeF) en un refugio municipal de Rionegro durante 2020, Rev. med. vet. zoot ; 69(1): 11-18
99. ***Mohammadi H, Bienzle D. 2012.*** Pharmacological inhibition of feline immunodeficiency virus (FIV). Viruses; 4: 708–724
100. ***Muñoz P. 2005.*** Descripción epidemiológica de gatos positivos a los virus de leucemia felina e inmunodeficiencia felina. Universidad de chile.
101. ***Nakaya Y, Takayuki S, Shigeki H, Takayuki M. 2010.*** "Focus Assay on Felix-Dependent Feline Leukemia Virus." Journal of Veterinary Medical Science 72(1): 117–21.
102. ***Nesina S, Helfer-Hungerbuehler A, Riond B, 2015.*** Retroviral DNA – the silent winner: blood transfusión containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naïve recipient cats. Retrovirology; 12. doI: 10.1186/s12977-015-0231-z
103. ***Nelson R. Couto G. 2010.*** Medicina interna de pequeños animales (4ta ed.). Elsevier.
104. ***Ñacari Y. 2022.*** Prevalencia de Leucemia Viral Felina en gatos domésticos atendidos en la Clínica Veterinaria "Sanitos", San Juan de Lurigancho - Lima, 2019 - Perú. Tesis de Médico Veterinario. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 71 p.
105. ***O'Connor, Thomas P. 2015.*** "SNAP Assay Technology." Topics in Companion Animal Medicine 30(4): 132–38. DOI:10.1053/j.tcam.2015.12.002.
106. ***Ospina A, Suárez M, Arango L, Cadavid A. 2018.*** Frecuencia de vif y vilef en felinos domésticos reportados por el laboratorio zooanaliz entre 2017 y 2018. Revista Sinergia, 1(4), 52–65.
107. ***Ospina K. 2022.*** Frecuencia del virus de la inmunodeficiencia felina y el virus de la leucemia felina en gatos domésticos atendidos en un centro veterinario en el distrito de San Martín de Porres, Lima – Perú. Tesis de Médico Veterinario Zootecnista. Lima: Univ. Científica del Sur. 48 p.

108. ***Pacitti A, Jarrett O, Hay D. 1986.*** Transmission of feline leukaemia virus in the milk of a non-viraemic cat. Vet Rec; 118: 381–384.
109. ***Palmero M, Carballés V. 2010.*** Enfermedades infecciosas felinas. Servet.
110. ***Palmisano L. Vella S. 2011.*** A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. Ann Ist Super Sanita; 47: 44–48
111. ***Poulet H, Thibault J, Masias A. 2015.*** Immunosuppression in a comparative study of feline leukemia virus vaccines [letter]. Clin Vaccine Immunol; 22: 1294–1295.
112. ***Polani S, Roca A, Rosensteel B, 2010.*** Evolutionary dynamics or endogenous feline leukemia virus proliferation among species of the domestic cat lineage. Virology.;405:397–407.
113. ***Polas P, Swenson C, Sams R.1990.*** In vitro and in vivo evidence that the antiviral activity of 2',3'- dideoxycytidine is target cell dependent in a feline retrovirus animal model. Antimicrob Agents Chemother; 34: 1414–1421.
114. ***Powers, Jordan A . 2018.*** "Crossm Feline Leukemia Virus (FeLV) Disease Outcomes in a Domestic Cat Breeding Colony : Relationship to Endogenous FeLV and Other Chronic Viral Infections." 92(18): 1–16
115. ***Ravi M, Wobeser G, Taylor S. 2010.*** Naturally acquired feline immunodeficiency virus (FIV) infection in cats from western Canada: prevalence, disease associations, and survival analysis. Can Vet J; 51: 271–276.
116. ***Ravichandran S, Veerasamy R, Raman S. 2008.*** An overview on HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Dig J Nanomater Biostruct; 3: 171–187
117. ***Risi E, Agoulon A, Allaire F. 2012*** .Antibody response to vaccines for rhinotracheitis, caliciviral disease, panleukopenia, feline leukemia, and rabies in tigers (Panthera tigris) and lions (Panthera leo). Journal of Zoo and Wildlife Medicine, v.43, n.2, p.248-55,.
118. ***Sakaguchi S, Shojima T, Fukui D. 2015.*** A soluble envelope protein of endogenous retrovirus (FeLIX) present in serum of domestic cats mediates infection of a pathogenic variant of feline leukemia virus. J Gen Virol.;96:681–687.
119. ***Sánchez C. 2019.*** Caracterización de felinos positivos a la prueba de DOT-ELISA al Virus de Leucemia Felina en gatos atendidos durante el periodo enero - diciembre 2017, en un centro veterinario de Lima Centro – Perú

[Universidad Peruana Cayetano Heredia]. https://hdl.handle.net/20.500.12866/6364

120. ***Sand C, Englert T, Egberink H. 2010.*** Evaluation of a new in-clinic Test system to detect feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection. Vet Clin Pathol.;39:210–214.
121. ***Shojima T, Nakata R, Miyazawa T. 2006.*** Host cell range of T-lymphotropic feline leukemia virus in vitro. Biochemical and Biophysical Research Communications, v.345, n.4, p.1466-70.
122. ***Stavisky J, Dean R, Molloy M. 2017***. Prevalence of and risk factors for FIV and FeLV infection in two shelters in the United Kingdom (2011-2012). Vet Rec; 181:451.
123. ***Studer N, Lutz H, Saegerman C, Gönczi E, Meli M, Boo G, Hartmann K, Hosie M, Moestl K, Tasker S, Belák S, Lloret A, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Pennisi M, 2019.*** Pan-European study on the prevalence of the feline leukaemia virus infection - reported by the European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD Europe). Viruses;11. DOI:10.3390/v11110993
124. ***Stützer B, Muller F, Majzoub M. 2010.*** Role of latent feline leukemia virus infection in nonregenerative cytopenias of cats. J Vet Inter Med.;24:192–197.
125. ***Stuetzer B, Brunner K, Lutz H. 2013.*** A trial with 3'-azido- 2', 3'-dideoxythymidine and human interferon-alpha in cats naturally infected with feline leukaemia virus. J Feline Med Surg.;15:667–671.
126. ***Sykes J, Hartmann K. 2014.*** "Feline Leukemia Virus Infection." In Canine and Feline Infectious Diseases, Elsevier, 224–38.
127. ***Tandon R, Cattori V, Gomes-Keller M. 2005.*** Quantitation of feline leukaemia virus viral and proviral loads by TaqMan real-time polymerase chain reaction. J Virol Methods; Dec;130(1-2):124-32. doi: 10.1016/j.jviromet.2005.06.017. Epub 2005 Jul 27.PMID: 16054243
128. ***Terpstra F, van den Blink A, Bos L, Boots A, Brinkhuis H, Gijsen E, Schuitemaker H, Van't Wout A. 2007***. Resistance of surface-dried virus to common disinfection procedures. J Hosp Infect; 66: 332–338.
129. ***Teske E, Van Straten G, Van Noort R. 2002.*** Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: new results with an old protocol. J Vet Intern Med.;16:179–186.

130. ***Torres N, Mathiason K, Hoover A. 2005***. Re-examination of feline leukemia virus: host relationships using real-time PCR. Virology; 332:272–83.
131. ***Torres A, Larson L, Schultz D. 2006*** Insight into FeLV:host relationships using real-time DNA and RNA qPCR. In: 8th International Feline Retrovirus Research Symposium. Washington, DC, October 8-11.
132. ***Torres S. 2014.*** Determinación de la prevalencia de leucemia e inmunodeficiencia felina mediante pruebas inmunocromatográficas (FASTest FeLV-FIV) en el sector del Guasmo Oeste. Guayaquil: Tesis de Médico Veterinario Zootecnista. Universidad de Guayaquil. 93p. http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/6942
133. ***Troncoso I, Rojas R, Díaz P, Cicamois M. 2012.*** Leucemia viral en felinos domésticos: Seroprevalencia de 60 casos. Hospitales Veterinarios, 4(4), 103–106. DOI:10.1111/vcp.2010.39.issue-2/issuetoc
134. ***Vail M. 2016.*** Tumours of the Haemopoietic System. In J.M. Dobson & B. D. X. Lascelles (eds.). BSAVAManual of Canine and Feline Oncology (third ed.) (pp. 285-303). India: BSAVA Parksons Graphics. DOI: 10.22233/9781905319749.19.1.
135. ***Vedbrat S, Rasheed S, Lutz H. 1983***. Feline oncornavirus associated cell membrane antigen: a viral and not a cellularly coded transformation-specific antigen of cat lymphomas. *Virology*.;124:445–461.
136. ***Villanueva A, Robles R. 2022.*** Linfoma mediastínico en paciente felino positivo al virus de leucemia felina – Lima Perú. Trabajo académico para optar al título de segunda especialidad profesional en medicina de animales de compañía. Universidad Peruana Cyetano Heredia – Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. p16.
137. ***Vobis M, D'Haese J, Mehlhorn H. 2003***. Evidence of horizontal transmission of feline leukemia virus by the cat flea (Ctenocephalides felis). Parasitol Res; 91:467–70.
138. ***Weiss R, Cummins J, Richards A. 1991.*** Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. J Am Vet Med Assoc; 199: 1477–1481.
139. ***Westman M, Norris J, Malik R. 2019.*** The diagnosis of feline leukaemia virus (FeLV) infection in owned and group-housed rescue cats in Australia. Viruses;11. DOI:10.3390/v11060503

140. ***Willett J, Hosie J. 2013.*** Feline leukaemia virus: half a century since its discovery. The Veterinary Journal, v.195, n.1, p.16-23.
141. ***Zaberezhny A, Kostina L, Yjakov A, Gulykina I, Stepanova T, Stafford V, Poliakova I, Drozdova E. 2017*** Modern taxonomy of viruses Veterinaria I kormlenie 1
142. ***Zeidner N, Strobel J, Perigo N. 1989.*** Treatment of FeLV-induced immunodeficiency syndrome (FeLV-FAIDS) with controlled release capsular implantation of 2',3'-dideoxycytidine. Antiviral Res; 11: 147–160.
143. ***Zeidner N, Myles M, Mathiason-duBard C, 1990.*** Alpha interferon (2b) in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. Antimicrob Agents Chemother; 34: 1749–1756.