

# “La importancia del herpesvirus en la reproducción”.

## Eurican Herpes 205



### INTRODUCCIÓN


El herpesvirus canino se reconoció por primera vez en 1965 (Carmichael, 1965) como el agente responsable de una enfermedad mortal en cachorros neonatos. Un año antes este autor describió una enfermedad septicémica en cachorros neonatos que fue atribuida a un Mycoplasma. De hecho, el mycoplasma era tan solo una infección superpuesta, y el herpesvirus canino era el agente principal de esta enfermedad hemorrágica. Desde entonces, el herpesvirus canino ha sido encontrado como causante de infecciones en cachorros y en adultos usados o no para la cría.


El herpesvirus canino es importante para los criadores, teniendo en cuenta que causa una marcada disminución en el éxito de la reproducción de sus criaderos y pueden causar serias pérdidas en sus cachorros neonatos. Se producen enfermedades débiles cuando actúa como agente único; pero provoca graves alteraciones si se complica con otros agentes infecciosos y también afecta a perros adultos.

El herpesvirus canino se ha descrito en muchos países: USA (Spertzel 1965, Stewart 1965, Schwartz 1966), France, UK (Prydie 1966, Cornwell 1966), Australia, Nueva Zelanda, Italia (Valenza 1980).

El herpesvirus canino puede causar alteraciones en la fertilidad y fecundidad de las hembras y puede provocar grandes pérdidas en los criaderos de perros. Pero la infección por herpes en adultos es con mucha frecuencia subclínica y el diagnóstico suele pasar desapercibido.

Hoy en día el herpesvirus es una de las enfermedades más temidas en los criaderos. Tanto los veterinarios como los criadores, piden más información, tanto para el diagnóstico como para su profilaxis.

 Al veterinario alguna vez se le han planteado situaciones en las que una propietaria le trae la perra para que le haga una ecografía, en este momento el veterinario realiza un conteo de las vesículas embrionarias y pasadas unas semanas en la revisión se contabilizan menos vesículas. Al parecer la hembra está manifestando reabsorciones embrionarias.

 El veterinario se ha encontrado en ocasiones hembras que no se quedan gestantes, hembras que han abortado, o que presentan un bajo número de cachorros en cada parto o en otros casos los cachorros mueren al poco de nacer.

Con **Eurican Herpes205** el veterinario puede establecer planes vacunales para sus clientes interesados en cubrir a sus hembras asegurando más el éxito del proceso e incorporando una fuente más de ingresos para su clínica.

**Eurican Herpes205** abre un nuevo mercado, proteger cualquier hembra infectada o no por herpesvirus para evitar efectos negativos del herpesvirus durante la gestación.

## INCIDENCIA

De entre las causas infecciosas nos encontramos al micoplasma y a la brucela. Pero es el herpesvirus una de las enfermedades más frecuentes y cuyos estudios epidemiológicos sitúan como el agente más preocupante (Tabla-1).

Tabla-1.-

<b>País</b>	<b>Autor</b>	<b>Población</b>	<b>Seroprevalencia</b>
USA	Fulton (1974)	100 perros	6%
Bélgica	Schwens (1980)	100 perros	1%
Suiza	Engels (1980)	632 perros	6.3%
Francia	Delisle (1982)	185 perros particular	0.5%
		433 perros criadero	28.4%
Francia	Poulet(1989-1991)	345 perros criadero	15.9%
Holanda	Rijsewijk (1997)	135 perros criadero	40.7%
Gran-Bretaña	Reading (1998)	325 perros	88%(IgG)
			78%(IgM)
Francia	Lacheretz (1998)	250 perros	41%(IgG)

-Según resultados de un estudio de sero-prevalencia del Herpes Virus Canino realizada con 16 criaderos en España.

La epidemiología del herpesvirus en el perro está fuertemente condicionada por el tropismo del virus por las mucosas frías así como por su carácter oportunista. La vía genital y en menor medida la vía aerógena, determinan la contagiosidad y que las co-infecciones y las condiciones del criadero sean moduladores importantes en el contagio así como en la intensidad de la sintomatología.

A escala individual, la serología realizada puntualmente no permite caracterizar de forma unívoca el estado de la infección. Por otra parte, el establecimiento del perfil de grupo, basado en la serología puede convertirse en una prueba útil e interesante, para el diagnóstico, el pronóstico y el asesoramiento al criadero.

Durante el año 2.000 se ha realizado un estudio serológico en España, para evaluar la prevalencia serológica del herpes virus canino en criaderos que están criando de forma habitual. La selección de los criaderos se ha ligado a la libre elección de un grupo de veterinarios especialistas en reproducción. Se han testado 16 criaderos, y se ha realizado un estudio estratificado vis a vis del estado fisiológico de las unidades de más de 10 individuos. Los análisis se han realizado a un total de 115 animales (jóvenes, machos activos, hembras en anoestro, gestantes, descartadas). La técnica de titulación utilizada ha sido un ELISA y el umbral de positividad se estableció en 0,5.

La tasa de seropositivos ha sido del 74,8% (86/115) de la totalidad de los animales analizados. Solo un criadero ha sido completamente negativo (1/16) pero más de un tercio de los criaderos (7/16) presenta una titulación media que no sobrepasa 1,0.

La frecuencia de los animales seropositivos ha sido superior al 75% en la mayoría de los criaderos (11/16).

El tamaño del criadero no ha influido en el título medio ni en la frecuencia de la seropositividad. Los machos y las hembras descartadas parece que constituyen las categorías fisiológicas más afectadas. La situación epidemiológica en la muestra de criaderos españoles analizados, es muy diferente de una muestra de un número superior de

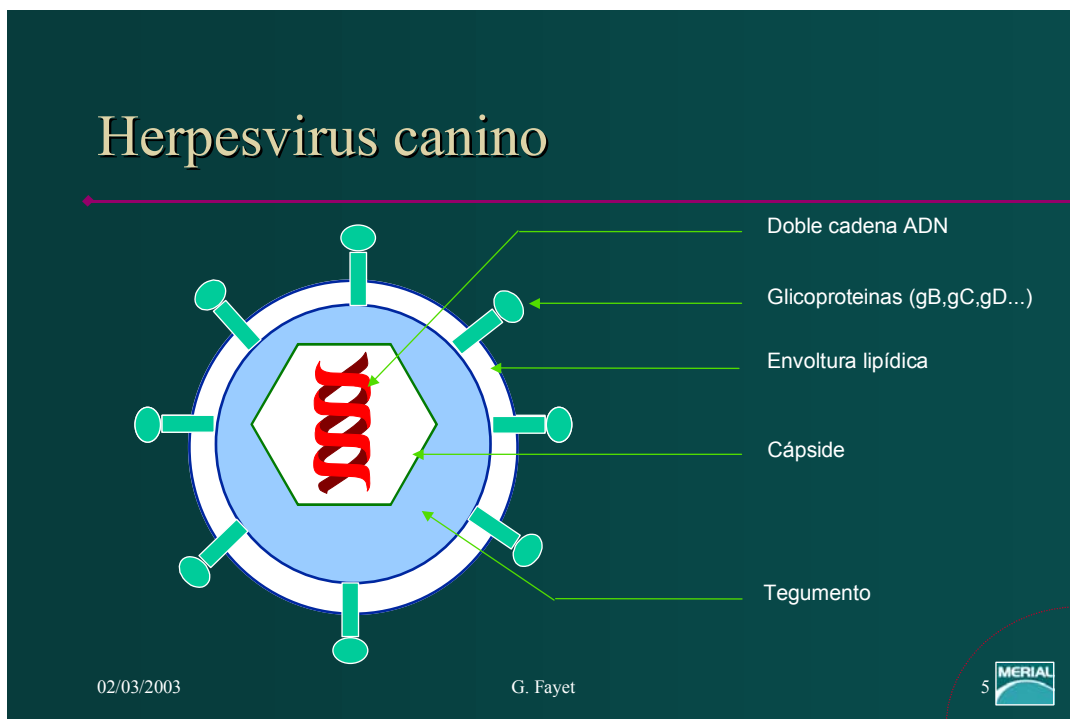
criaderos franceses analizados (87 criaderos elegidos aleatoriamente) durante el mismo periodo de tiempo. La explicación puede ser una prevalencia mayor en España, pero no se puede descartar que algunos de los criaderos seleccionados tuvieran un especial interés en realizar el estudio por haber tenido fallos reproductivos.

## **ETIOLOGÍA**

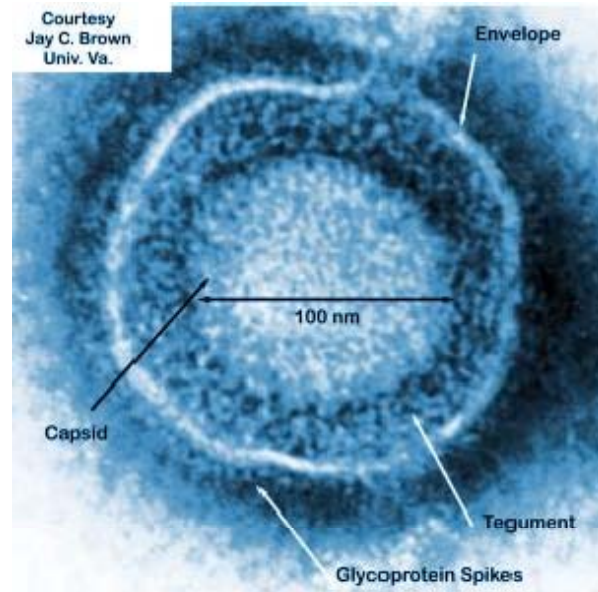
- El herpesvirus canino es un Alfa herpesvirus, que contiene una doble cadena de ADN, con una envuelta lipo-glicoprotéica.
- La glicoproteína 41 (gp41) tiene propiedades hemaglutinantes y las glicoproteínas 41, 81, 112 y 145 juegan un papel importante induciendo la creación de anticuerpos seroneutralizantes. Estas 4 glicoproteínas juegan un importante papel en el desarrollo de la respuesta inmune.
- Se ha encontrado un solo serotipo y los que se aíslan son muy similares cuando se someten a análisis con enzimas de restricción de DNA
- El herpesvirus canino está muy cercano filogenéticamente al herpesvirus felino y al Phocid Herpes Virus.
- El CHV es lábil en el medio externo y puede sobrevivir sobre las 24 horas dependiendo de la temperatura y la humedad relativa.
- La presencia de una envuelta lipídica, le hace susceptible a la acción de los desinfectantes más habituales (hipoclorito, compuestos de amonio cuaternario.....)
- Es estable a un pH medio (6,5 – 7,6) pero se inactiva a un pH ácido. También es estable a temperaturas bajas.
- CHV solo afecta a miembros de la familia de los perros (domésticos y salvajes)
- La infección de los perros con el herpesvirus felino 1, poseen un patrón similar al descrito para FHV-1.
- La temperatura óptima de incubación para infectar cultivos tisulares es de 35° - 36° y el CHV crece solo en células de perro. Temperaturas más altas inhiben la replicación del virus, lo que resulta significativo tanto para la patogénesis y el tratamiento de la enfermedad.

- En los cultivos celulares, se propaga muy rápidamente y causa grandes efectos citopáticos destructivos con formación de inclusiones intranucleares. La replicación es similar a otros alfa herpesvirus. La síntesis del ADN viral y de la nucleocápside ocurre en el interior de los núcleos de las células del hospedador, y la envuelta viral la adquiere de la membrana nuclear. El virus se transporta a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi a la superficie celular donde se libera, pero muchos virus permanecen intracelulares. Como con otros herpesvirus, son típicas las infecciones latentes. Figura-1 y 2.

**Figura-1: Estructura del herpesvirus canino.**



**Figura-2: Estructura del herpesvirus canino mediante microscopía electrónica.**



## **EPIDEMIOLOGÍA**

No se han llevado a cabo muchos estudios de prevalencia del CHV. El herpesvirus canino es una patología que afecta fundamentalmente a criaderos de perros como hemos comentado en el apartado sobre incidencia. Sin embargo la seroprevalencia en perros de propietarios privados puede moverse entre un 0,5% hasta un 6%, incluso hasta un 41% u 81%. Hay criaderos con más de un 90% de perros seropositivos y en el 48% de los criaderos con alteraciones de la reproducción, se observan perros seropositivos. Y el 67,6 de los criaderos con animales seropositivos tienen alteraciones de la reproducción.

Esta seroprevalencia muestra que la diseminación y circulación en el criadero pero no demuestra la responsabilidad en los problemas reproductores. Sin embargo, en algunos criaderos podemos observar una correlación entre los perros seropositivos y la mortalidad

en los cachorros neonatos que presentan unas lesiones típicas con necrosis y positivos al aislamiento de CHV .

Se ha demostrado la transmisión de herpesvirus por:

- ruta oro-nasal
- transplacentaria
- venerea

Para los cachorros, parece que la principal ruta de contaminación es durante el parto. Algunos días u horas antes del parto, el CHV se replica en la mucosa vaginal de la perra y el cachorro neonato se contamina al pasar por la cavidad pélvica, en estos casos la contaminación es por vía oro-nasal. Los cachorros pueden infectarse por vía oronasal de adultos portadores o de otros cachorros infectados.

El herpesvirus canino es eliminado y puede encontrarse en las secreciones nasales 15 días después de la infección. En las secreciones vaginales hasta 16 días. En las secreciones prepucciales durante los 20 días siguientes a la contaminación del macho.

Después del aborto por herpesvirus, los fetos y las membranas fetales constituyen la principal fuente de contaminación para otros perros. Los cachorros contaminados excretan CHV por saliva, lágrimas y descargas oculares, expectoración, orina y heces.

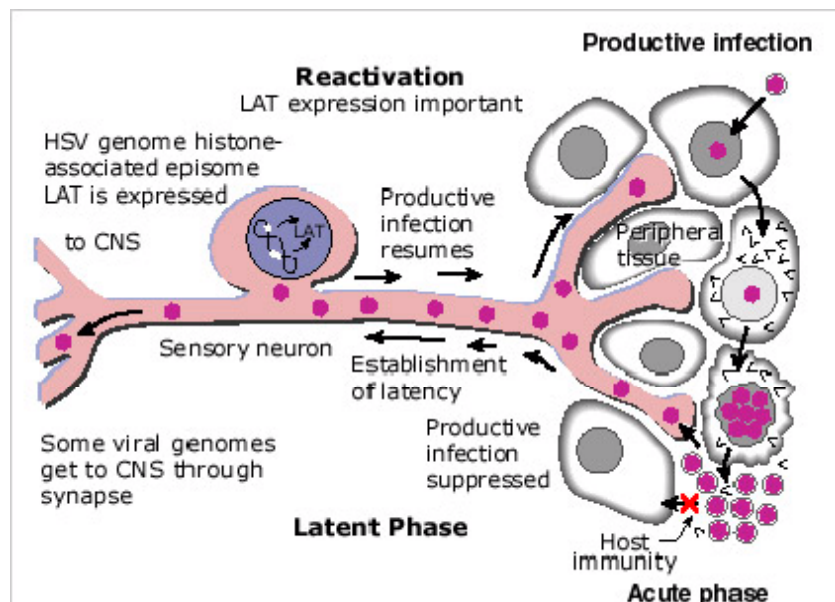
Como para todos los miembros de la familia de los herpesvirus, la infección puede ser clínicamente inaparente, y los animales afectados se convierten en portadores. En estos casos el virus puede localizarse en el ganglio trigémino o en el lumbosacro, y puede estimularse por factores externos como la inmunosupresión, el stress, terapia de corticoides, enfermedades intercurrentes, y entonces se re-excreta por vía oro-nasal o genital.

Durante el periodo de latencia, puede no haber respuesta inmune serológica; pero durante la fase de re-excreción se observa seroconversión. En algunas hembras, durante el proestro, el CHV se puede replicar en la mucosa vaginal, produciendo lesiones vesiculares en la mucosa de la vulva y la vagina. Como estas vesículas contienen una carga muy alta de CHV, representan una fuente importante de contaminación de los machos durante la monta. Estas lesiones vesiculosas desaparecen durante la fase de anoestro. El CHV puede producir grandes pérdidas en criaderos. Abortos y muertes neonatales son los efectos más perceptibles; pero la incidencia en la fertilidad y la fecundidad se sospecha pero es difícil



de demostrar. En el caso de perros de particulares la principal consecuencia es emocional en el caso de las camadas afectadas, sin embargo, el factor económico también puede verse afectado.

**La latencia tiene lugar en los animales adultos capaces de controlar el proceso infeccioso por medio de su sistema inmunológico y por mantenimiento de su temperatura corporal constante. El virus localizado en las mucosas aéreas, oculares o genitales penetrará por las finas terminaciones nerviosas y por las mismas fibras nerviosas alcanzará a los ganglios nerviosos donde se acantona durante mucho tiempo, quizás toda la vida del animal. Su reactivación es muy sencilla tras situaciones de estrés. Tras su reactivación se multiplicará en las fibras nerviosas y se diseminará por ellas dirigiéndose de nuevo hacia las mucosas donde entrarán en contacto con células de la defensa en las que en muchos casos se multiplicarán llegando a romper dichas células. Una vez el virus en las mucosas podrá transmitirse a otros animales mediante eliminación por sus secreciones y contacto de éstas con las mucosas del animal receptor. (Figura-3)**



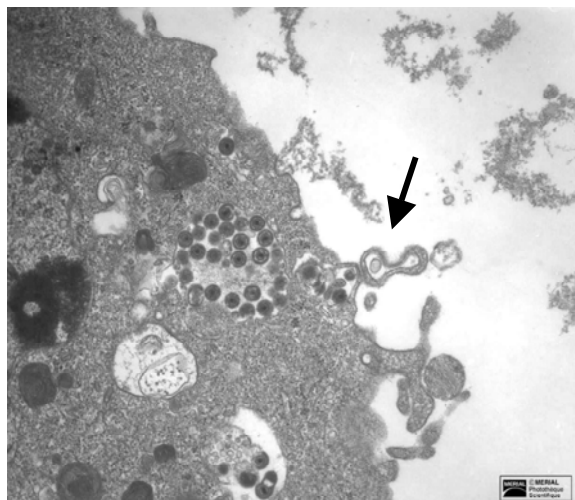
## PATOGENESIS

La enfermedad debida a CHV tiene consecuencias fatales en cachorros. Mientras que la enfermedad se hace aparente en animales mayores. El CHV tiene afinidad por el tracto respiratorio alto, tejido nervioso y mucosa genital; pero en neonatos induce una infección sistémica.

Un modelo similar se da en numerosos miembros del grupo de los herpesvirus. Por ejemplo, Herpesvirus simplex, se considera causante de una infección cutánea, pero de forma ocasional puede causar encefalitis en personas mayores. Una forma aguda visceral puede aparecer en neonatos o bebes prematuros. De forma similar, el virus de la rinotraqueitis bovina (IBR) causa en ocasiones encefalitis en terneros y puede producir focos de necrosis diseminados en las vísceras de terneros neonatos infectados. Lo mismo ocurre en la rinoneumonitis equina (EHV 1) con los potrillos. El EHV 1 y EHV 4 infectan la mucosa respiratoria, pero EHV 1 puede provocar abortos en las hembras o sintomatología nerviosa en los adultos.

El aumento de la susceptibilidad al CHV de los cachorros con una temperatura corporal inferior a la normal; puede ser debida a que se intensifica la replicación en las células y a la disminución de la respuesta humoral o celular del hospedador. El descenso de la temperatura disminuye la producción de interferón lo que empeora la patología viral.

Figura-A. Visión por microscopía electrónica de una célula infectada por herpesvirus canino. Formación de partículas víricas por evaginación (flecha).



### - Patogénesis en cachorros muy jóvenes (menos de 1 – 2 semanas)

Después de una inoculación natural o artificial del CHV en cachorros neonatales, el antígeno viral se encuentra en la mucosa de las turbinas nasales y en las criptas epiteliales de las tonsilas en las primeras 24 horas tras la exposición. El crecimiento viral es marcadamente focal, en lugares con macrófagos y células epiteliales.

Tres o cuatro días tras la infección, el CHV se puede detectar en las células reticuloendoteliales de los nódulos linfáticos y del bazo, que son lugares importantes para la localización y replicación viral. La diseminación del virus ocurre en el interior de los macrófagos. La generalización de las lesiones viscerales que aparece en neonatos sugiere una diseminación hemática. La viremia es difícil de detectar pero cuando se detecta, se asocia a los leucocitos. Figura-3 y 4.

Desde el 4º día tras la infección hasta la muerte, las lesiones son progresivas. El virus puede aislarse de todos los órganos, las mayores concentraciones son las de las glándulas adrenales, riñones, pulmones, bazo e hígado. En el tracto intestinal, el CHV da lesiones necrotizantes, estando restringidas a la lámina propia y a los elementos linfoides.

El virus puede diseminarse al sistema nervioso central por vía hemática, probablemente a través de la migración de los macrófagos por los capilares al cerebro. HCV se encuentra también en ciertos troncos y ganglios, especialmente, trigémino y lumbosacro. Figura 3 y 4.

### - Patogénesis en perros de 2 – 3 semanas de edad o mayor

La inoculación oro-nasal a los cachorros seronegativos de más de 2 semanas produce una infección inaparente o una rinitis o faringitis débil como signos habituales de la enfermedad. No se observan signos de la enfermedad aunque se inocule el virus por vía intra cerebral, intra ocular, intra peritoneal, intravenosa o subcutánea; aunque una débil vaginitis, puede producirse en las hembras después de una inoculación intra vaginal.

Conjuntivitis, descargas serosas oculares, pueden apreciarse si se instilan CHV en el saco conjuntival. No hay estudios que apoyen al CHV como agente causal, por sí solo de una enfermedad de vías respiratorias altas.

Tras un enfrentamiento por vía oro-nasal de cachorros seronegativos, se recupera virus de la cavidad nasal y orofaringe de la mayoría de los animales durante 2 semanas; pero no se aísla del epitelio traqueal, módulos linfáticos mesentéricos, bazo, hígado o riñón. En algunos casos se aísla de los linfonódulos bronquiales y del tejido pulmonar.

Estos diferentes estudios, sugieren un orden de patogenicidad bajo en los perros que tienen más de unos días de edad; los perros infectados sirven de portadores del virus para los neonatos y los animales viejos con los que entran en contacto durante el periodo de excreción del virus entre 1 y 3 semanas tras la infección.

**Contaminación transplacentaria .....muerte 5 a 12 días tras la infección**

**Animales de menos de 2 semanas.....muerte**

**Animales de más de 2 semanas.....portadores inaparentes**

#### Rutas de infección:

-Inhalación y/o ingestión

Hembras: infección vaginal, secreciones; infección oral, secreciones nasales.

Otros: contacto de cachorros con animales portadores inaparentes /infectados.

-Primera replicación viral:

Amígdalas, mucosa de la turbinanasal, faringe.

-Viremia asociada a leucocitos

#### Lugares de replicación viral secundaria:

Necrosis focal diseminada, hemorragias

Arteriolas, vénulas, capilares

Células reticuloendoteliales del bazo, hígado, pulmones y gld adrenales

Lámina propia del tracto intestinal

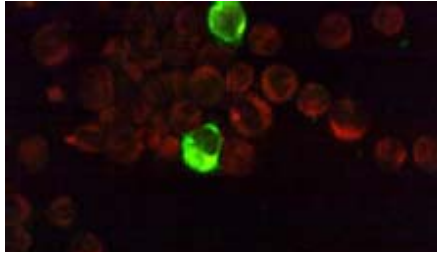
Meninges y cerebro

## -Patogénesis de la infección en utero

Aunque la infección neonatal se adquiere normalmente en el momento del nacimiento o justo después, puede producirse una transmisión transplacentaria durante la gestación. Los efectos de la infección transplacentaria dependen de la fase de la gestación en la que se produzca la infección. Infertilidad, abortos, nacidos muertos o cachorros débiles sin síntomas clínicos. La sintomatología es similar a la que provoca EHV1 en las yegüas. Después de la viremia, el virus alcanza las células endoteliales de la placenta y la vena umbilical produciéndose trombosis en los vasos endoteliales. Esta lesión en la madre, es suficiente para provocar la expulsión del feto.



**Figura 5: Inmunofluorescencia. Detección de partículas víricas en sangre circulante. Visualización del virus en el interior de leucocitos.**



### **FACTORES QUE AFECTAN A LA PATOGÉNESIS**

La transición entre una infección altamente letal en cachorros susceptibles de menos de 1 semana, y la infección inaparente en animales mayores, tiene una significación biológica. En los cachorros infectados con CHV, el fenómeno de resistencia con la edad puede no estar relacionado con el descenso de susceptibilidad de los macrófagos, los mecanismos del interferón o la falta de respuesta inmune.

El crecimiento del CHV en los cultivos celulares, es máximo a 35 – 36°C. Hay una marcada reducción por debajo y por encima de este rango óptimo de temperatura. El rango óptimo de temperatura, está por debajo de la temperatura normal del perro, una vez que la termorregulación es operativa, el animal es menos susceptible. Cuando los cachorros se mantienen en un ambiente que les permite una temperatura de 38.4°C a 39.5°C, la supervivencia de los cachorros enfrentados a desafío aumenta y el crecimiento viral se reduce.

Parece que la temperatura del cuerpo y su termorregulación es un factor muy importante que puede modificar el curso de la enfermedad y de la infección del CHV. De todas formas, hay muchos mecanismos involucrados, como la capacidad de respuesta febril e inflamatoria y los aspectos funcionales de un sistema retículo-endotelial maduro. El periodo de transición de una susceptibilidad alta a una baja, se corresponde con el momento en el que los cachorros logran aumentar su capacidad de termorregulación.

Existen otros factores externos que pueden aumentar la susceptibilidad de los animales a la infección por CHV: la preñez, la corticoterapia, el stress, infecciones intercurrentes que disminuyan la respuesta inmune y pueda aumentar la reexcreción viral de los portadores. Los virus entéricos (coronavirus, parvovirus) o bacterias entéricas (*Clostridium perfringens*) pueden aumentar la susceptibilidad de los cachorros, así como los diferentes agentes patógenos de la tos de las perreras. Las hembras gestantes y los cachorros neonatos son los más sensibles a la infección y a la enfermedad.

## **RESPUESTA INMUNE**

La respuesta de anticuerpos en cachorros inoculados experimentalmente es variable, pasando de indetectable a un marcado aumento del nivel de anticuerpos neutralizantes de CHV (28,5). Entre los distintos procedimientos que pueden utilizarse para detectar anticuerpos seroneutralizantes, algunos dan títulos significativamente mayores añadiendo complemento del cerdo de guinea.

El efecto protector de los anticuerpos maternos, fueron testados por Huxsoll y Carmichael. Los cachorros neonatos que maman de las hembras con títulos de  $\frac{1}{4}$  o mayor no dan signos de enfermedad tras la inoculación de altas dosis de CHV por vía oral o intraperitoneal. En estos casos de enfrentamiento el virus puede detectarse en muestras nasales o faríngeas de la mayoría de los cachorros durante muchos días.



Como para otros herpesvirus, la inmunidad celular juega un gran papel en la protección de los cachorros frente al CHV, pero la evaluación de este tipo de respuesta inmune, no puede medirse (por falta de especificidad o disponibilidad).

## CONCLUSIÓN

- La infección por herpesvirus suele ser fatal en cachorros de menos de 1 semana de edad.
- La infección de perros de 1-2 semanas puede ser fatal o pueden recuperarse.
- La temperatura corporal y su regulación es el factor más importante en la patogénesis.
- CHV es poco inmunogénico y los anticuerpos seroneutralizantes persisten solo durante unos meses tras la infección
- Los anticuerpos maternos protegen a los cachorros frente a una infección letal pero la propagación del virus producirse en cachorros expuestos al virus

## **SIGNOS CLÍNICOS**

### **FORMAS DE LA INFECCIÓN POR HERPESVIRUS**

#### **Viremia neonatal aguda**

Cachorros desde el nacimiento hasta las 2-3 semanas de edad.

Pronóstico seguramente fatal, enfermedad sistémica.

#### **Infección de las hembras gestantes:**

Hembras de cría.

Muerte fetal, aborto, momificación, mortinatos.

#### **Forma mucosa:**

Cachorros mayores y adultos.

Débil, inaparente o latente.

#### **Forma ocular:**

Neonatos, cachorros, adultos

Enfermedad ocular severa o ligera conjuntivitis.

#### **Infecciones mixtas:**

Cachorros mayores y adultos.

Varía la severidad según las enfermedades intercurrentes.

#### **Infección latente:**

Cachorros, adultos, supervivientes de las otras formas.

Infecciones largas que pueden sufrir episodios de recrudescimiento.

## **VIREMIA NEONATAL AGUDA**

Es la forma más dramática de la enfermedad por CHV, provocando una mortalidad muy elevada. Con frecuencia no se diagnostica hasta que toda la camada está afectada. Generalmente se produce en las 2 primeras semanas de vida y requiere un diagnóstico rápido y un tratamiento agresivo.

La infección se puede adquirir por varias rutas:

- En útero justo tras el parto o por un contacto con las secreciones vaginales durante el parto, en estos casos, la evolución de la enfermedad es más corta y la mortalidad de los neonatos puede producirse entre 2 y 5 días después del parto.
- Desde las secreciones infectadas de animales cercanos, o de los fómites, o por las personas que manejan a los animales; en estos casos y dependiendo de la edad de los cachorros neonatos, la evolución de la enfermedad parece mayor y el ratio de la mortalidad menor.

La hembra permanece sana y no se altera la producción de leche.

En los cachorros neonatos los signos clínicos principales son:

- Anorexia, los cachorros dejan de mamar
- Los cachorros pierden el interés por su madre
- Dolor abdominal y llanto continuo
- Heces blandas, amarillas-grisáceas, que pueden volverse líquidas
- Signos nerviosos: rascado, opistótonos en las últimas fases
- Edema subcutáneo, eritema y pápulas en el abdomen

Muchos de los cachorros mueren en las primeras 24-48 horas, algunos de repente, sin sintomatología clínica. En camadas infectadas, la mortalidad es de al menos del 80%. Si hay supervivientes, se convierten en portadores pero es frecuente que les queden secuelas nerviosas (ataxia, deficiencia en el sistema cerebelo-vestibular).

Se puede detectar una viremia neonatal aguda en animales de hasta 5 semanas de edad.

La inmunidad adquirida de la hembra, parece importante para la supervivencia de los cachorros. Los cachorros criados por hembras seronegativas, desarrollan la enfermedad sistémica mortal cuando se infectan con el CHV. Por contraste, los cachorros que maman de hembras seropositivas, cuando se infectan, se mantienen asintomáticos y se puede aislar de la orofaringe. Los anticuerpos maternos o los linfocitos inmunizantes adquiridos a través de la leche puede explicar por qué las hembras infectadas que tienen cachorros enfermos, con raras excepciones, tienen camadas normales.

## **MENINGOENCEFALITIS EXPERIMENTAL EN CACHORROS**

Como se sabe que los herpesvirus invaden el sistema nervioso central, muchos estudios experimentales muestran las lesiones en los nervios antes de que aparezcan síntomas de meningoencefalitis.

Los signos clínicos de meningoencefalitis, cuando se realiza una inoculación intracerebral, se producen a las 36 horas de edad. En estos casos, los cachorros inoculados desarrollan una enfermedad nerviosa mortal, que cursa como ataxia, hipersensibilidad, temblores, convulsiones. En los animales que se contaminan por contacto, no hay sintomatología nerviosa central.

Un examen histológico de los animales inoculados intra cerebral, revela necrosis focal diseminada en cerebro, médula espinal y otros tejidos. Las inclusiones intranucleares se encontraron en células y áreas de necrosis y el CHV se encontró en cantidad en las turbinas, riñones, cerebro y médula espinal. Pero no se detectó virus en sistema nervioso de animales contaminados por contacto aunque se aisló de turbinas y riñón. Los animales infectados por contacto, los cachorros tienen muestras histológicas de infección generalizada, incluyendo meningoencefalomielitis.

Como signos clínicos de meningoencefalitis no se han descrito en animales infectados de forma natural, parece que no se alcanza el título necesario para que el animal muera por esta causa. De todas formas, en patologías son alteración del sistema nervioso central, debiera tenerse en cuenta al CHV.

## **INFECCIÓN SISTÉMICA DE HEMBRAS GESTANTES**

Las hembras gestantes, pueden adquirir la enfermedad por el tracto respiratorio o por víagenital. La enfermedad puede convertirse en sistémica, llegando a una infección de placenta, placentitis y el subsiguiente aborto, nacimiento prematuro o muerte fetal y momificación. También es posible, que la infección latente pueda activarse por el stress de la gestación.

Los nacidos muertos, tienen muchas lesiones y hallazgos histopatológicos similares a aquellos cachorros neonatales infectados. En estos casos, los tejidos de la placenta muestran necrosis focal e inclusiones intranucleares en trofoblastos degenerados y en las células de los vasos maternos y fetales.

## **FORMA MUCOSA EN CACHORROS MAYORES Y ADULTOS**

La forma mucosa, se considera más benigna. Aparece en cachorros de más de 2 – 3 semanas y en adultos. La infección se adquiere a través de contactos con las secreciones o excreciones de perros infectados.

La primera replicación del virus tiene lugar en el tracto respiratorio, nasofaringe y amígdalas. Los animales capaces de desarrollar una buena respuesta inmune pueden estar enfermos y aparentar un estado normal. Otros pueden desarrollar la infección de forma latente incorporando el genoma viral al material nuclear de sus propias células.

Los animales con una respuesta inmune inadecuada debido al stress o con infecciones intercurrentes desarrollarán una enfermedad de vías respiratorias altas débil – severa caracterizada por rinitis, faringitis, y conjuntivitis como en el síndrome de la tos de las perreras.

Parece que el CHV solo no produce una enfermedad severa; pero asociado a otro agente patógeno, exacerbará los efectos.

La forma mucosa puede afectar al tracto genital. La severidad de las lesiones difiere entre la contaminación natural y la experimental.

- Machos con hiperemia, petequias, superficie de la mucosa del pene enrojecida. Lesiones papulares y nódulos linfoides.
- Las hembras petequias y hemorragias submucosas, nódulos linfoides en la mucosa vaginal. Lesiones papulovesiculares que desaparecen a las dos semanas pero pueden reaparecer con el proestro. La diseminación venerea puede producirse; pero no es frecuente. La infección vaginal provoca infección transplacentaria al feto.
- El CHV se puede aislar de la mucosa vaginal a las dos semanas de una inoculación por vía oral.

La transmisión durante la monta es muy importante para la perpetuación de la enfermedad en un criadero.

### **FORMA OCULAR**

La conjuntivitis puede ser considerada como manifestación mucosa de la enfermedad. La inflamación suele ser débil y autolimitante. Puede causar una enfermedad grave en el desarrollo del ojo del neonato. Displasia de retina y desprendimiento, retraso en la maduración. Aparecen en cachorros infectados en el útero o durante el parto.

La infección neonatal puede producir pannuveitis o retinitis 4 días tras la infección. También pueden aparecer cataratas, queratitis y sinequias.

### **INFECCIÓN LATENTE**

Como en muchos alfa herpesvirus, el estado de latencia se localiza en el ganglio trigémino o en el lumbosacro. El lumbosacro puede ser el ganglio con mayor importancia en los estados de latencia y es una posible fuente de virus en las infecciones venéreas.

Recientemente, se ha llevado a cabo un estudio con tejidos de 12 animales eutanasiados por diversos motivos, pero sin historial sobre exposición a herpes ni enfermedad debida al herpesvirus canino. Usando técnicas de PCR (reacciones a la cadena de polimerasa) para determinar la presencia de DNA de CHV, nueve de los 12 mostraron evidencias de la infección por CHV. Los tejidos afectados con mayor frecuencia, eran los ganglios lumbosacros (5/12), amígdalas (5/12), glándula parotida salivar (4/9), y el hígado (4/9). Estos resultados indican que la exposición al virus debe ser más frecuente de lo que se piensa.

# DIAGNÓSTICO

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico clínico es posible solo en los casos de infección neonatal aguda pero solo si los signos (dolor abdominal, lloros, reflejo positivo de rascado) están presentes y se han desestimado otras causas de muerte neonatal. La situación epidemiológica del criadero, ratio de muertes, existencia de lesiones genitales, problemas de fecundidad, títulos de seroneutralización de anticuerpos, resultados de las necropsias...son factores a estudiar.

**En el caso de los abortos éstos pueden tener lugar a lo largo de la gestación pero un signo diagnóstico puede ser la presencia de fetos en diferentes estados de desarrollo, ya que el grado de afección de las placentas por acción del herpesvirus dependerá de cada una.**

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

### Histopatología:

Hallazgos en la necropsia: hemorragias corticales múltiples en riñón, marcado aumento del bazo, en los pulmones aparecen zonas necróticas pálidas y hemorrágicas.

El examen histopatológico de las muestras de hígado, riñón, bazo, pulmones y glándulas adrenales. Pueden observarse cuerpos de inclusión intranucleares, diseminados, irregulares,

y más pequeños que los tipo A (largos y homogéneos) que aparecen en otras infecciones debidas a herpes.

#### **Viroológico:**

La aislación del CHV de los tejidos infectados representa el mejor método diagnóstico. Como el CHV es muy frágil, se deben tomar precauciones específicas para la toma de muestras y su transporte. La muestra se inocula en células de riñón de cachorro y se debe detectar un efecto citopatogénico unos días después.

#### **PCR (reacción de la cadena de polimerasa)**

Representa hoy en día una de los más específicos y sensibles métodos de diagnóstico del CHV. Es el método que detecta diminutas cantidades de secuencias de DNA o RNA, específicas de un organismo y las amplifica logarítmicamente de forma que pueden ser detectadas visualmente en el laboratorio. Un primer específico de ácido nucleico reacciona con el material genético del microorganismo en cuestión. Entonces es amplificado para producir un fragmento corto de ADN específico a este organismo en particular. Para visualizarlo, los productos amplificados se someten a electroforesis para medir el tamaño y la migración.

El PCR se puede utilizar para detectar a los portadores o animales con la enfermedad latente (herpes, FIV), excreciones virales (corona, herpes), u otros patógenos (Bartonella, Erhlichia) en sangre o en fluidos.

Las muestras del riñón, hígado, bazo o pulmones y también torundas con muestras de cavidad oro-nasal pueden utilizarse para el PCR.



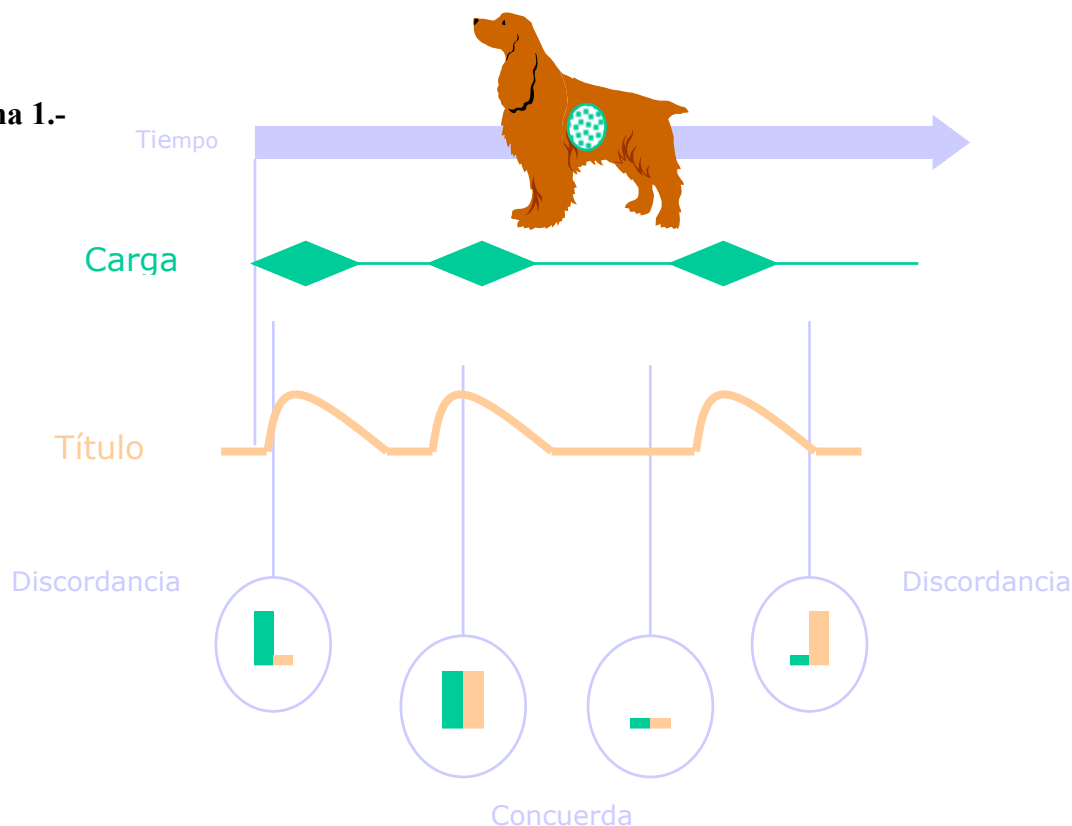
Serología:

La seroneutralización o ELISA se realiza para determinar la cinética de los anticuerpos frente al CHV. Se deben tomar dos muestras separadas por 2/3 semanas en los animales sospechosos, como hembras con camadas de mortinatos o tras abortos. La serología no se puede usar con cachorros muy jóvenes; porque pueden morir antes de que seroconviertan.

Un aumento positivo de los títulos de anticuerpos, asociado a síntomas clínicos representará una sospecha de incidencia de CHV, pero como muchos perros de criaderos son seropositivos, debe considerarse sólo como la posibilidad de transmisión a otros animales seronegativos susceptibles.

El empleo de un diagnóstico por titulación de anticuerpos es bastante inseguro en hembras o machos asintomáticos. En el inicio de la infección se da un incremento de la carga viral y paulatinamente se incrementará la titulación serológica. Cuando el virus está en fase latente la titulación de anticuerpos desciende y la detección de antígenos es difícil, **Esquema-1**. Por ello la técnica más fiable es el diagnóstico por PCR.

**Esquema 1.-**



## CAUSAS DE MORTINATOS Y SU DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Nacimientos prematuros
- Traumas
- Hipoxia
- Malas condiciones higiénicas
- Envenenamientos
- Origen metabólico: hipoglicemia, deshidratación, frío
- Malformaciones congénitas
- Hipoplasia tímica
- Deficiencias nutricionales de la hembra
- Fármacos teratogénicos

Diagnóstico: Historia clínica, observaciones, síntomas, lesiones macroscópicas

Infecciones virales: Moquillo, Adenovirus tipo 1, Parvovirus, Herpesvirus

Diagnóstico: Histopatológico, aislamiento, PCR

Infecciones bacterianas: Brucella canis, Mycoplasma, Streptococcus, Campylobacter, Escherichia, Clostridium perfringens, Leptospira...

Diagnóstico: Aislamiento de la bacteria

Infecciones parasitarias: Toxoplasma, Haemobartonella, Toxocara canis, Ankylostoma caninum.

Diagnóstico: serológico, examen microscópico.

## **PREVENCIÓN**

Hoy en día no hay un tratamiento específico frente a la infección por CHV. Algunos fármacos antivíricos que se utilizan en el tratamiento del herpes simplex en humana se han probado. El 5-yodo-2-deoxyuridine (Iduridin, Herplex, Emanil) es ineficaz. El Vidarabin y Aciclovir (Zovirax) puede curar solo las formas oculares. Los inmunoestimulantes como los poxvirus o los extractos bacterianos son ineficaces.

De forma que solo puede actuarse con medidas preventivas.

- Los cachorros neonatos deben colocarse debajo de lámparas de calor que mantengan la temperatura ambiente a 39°C. La temperatura rectal de cada cachorro debe ser tomada diariamente para asegurar que no es demasiado alta ni demasiado baja. La termorregulación de los cachorros se estabiliza generalmente entre la segunda y tercera semana de vida.
- Prevención de la viremia neonatal con inyecciones de suero hiperinmune de un animal inmunizado (2-5 ml). La seroprevención es sólo para situaciones de alto riesgo. Si se identifican los donantes, el suero puede congelarse.
- Precauciones en el momento de la cría para minimizar el riesgo de contagio entre criaderos. Una cuarentena o el aislamiento de las hembras que tienen que parir, y posteriormente el aislamiento con sus camadas durante la fase de máxima susceptibilidad. Tres semanas antes y tres semanas después del parto, la hembra y la camada deben tener un alojamiento separado del resto de los animales del criadero.

Se ha detectado que las hembras pueden gestar camadas normales tras camadas afectadas, por lo que no es necesario que desechen a las hembras para la reproducción.

# **PREGUNTAS A CERCA DEL HERPESVIRUS CANINO**

## **1.- ¿Puede transmitirse por el semen?**

No hay datos que apoyen esta forma de transmisión. La transmisión puede producirse a través de los nódulos linfoides o lesiones papulares de la mucosa del pene. Como estas lesiones contienen una gran cantidad de Herpes y como la monta es muy larga, la lesión mecánica de la mucosa vaginal se puede producir y el contacto entre las lesiones del macho y las erosiones de la mucosa es suficiente para producir la transmisión.

Si se demuestra que el semen no está contaminado, la inseminación artificial puede ser una buena medida profiláctica para evitar la contaminación.

## **2.- ¿Es verdad que una hembra que ha tenido una camada infectada tendrá siempre mortinatos?.**

Generalmente, abortos o nacidos muertos debidos al CHV provocan una respuesta inmune que puede proteger a la hembra frente a posibles nuevas infecciones intrauterinas, pero esta respuesta inmune debe (boostered) continuado por un recuerdo mediante contactos naturales con animales infectados o portadores. Si este no se produce, la hembra se considerará portadora, el CHV se puede reactivar durante el siguiente oestro o el comienzo de la gestación produciendo un aumento del título de anticuerpos que puede ayudar a proteger a la hembra frente a una nueva contaminación intrauterina.

Este mecanismo puede no producirse, de manera puede ser susceptible a otra contaminación produciéndose la muerte del neonato o un aborto.

## **3.- ¿Cuándo debe colocarse a los neonatos bajo la lámpara de calor?**

Tan pronto como sea posible, tras el parto, y tan pronto como la madre haya comido los anejos fetales. Los neonatos deben colocarse bajo la lámpara de calor durante las dos primeras semanas de vida. La temperatura de la lámpara deberá regularse. Si la temperatura es demasiado rápida, los cachorros se apartarán de la lámpara y si es demasiado baja, los cachorros se agolparán apáticos y tristes.

El control de la temperatura rectal es útil para estar seguros de que el calor de la lámpara es el adecuado. La temperatura rectal debe estar entre 38,5 y 39°C.

#### **4.- ¿Es un método eficaz?**

Como no hay un tratamiento curativo, este método da buenos resultados si el manejo de la lámpara se realiza correctamente.

#### **5.- ¿Qué tipo de desinfectantes?**

Como con los niños, puede utilizarse el nitrato de plata para la desinfección de los ojos y la región oro-nasal. Como el nitrato de plata es irritante para la piel y las mucosas, se debe diluir mucho.

#### **6.- En algunos casos se observan mortinatos, los exámenes histológicos muestran cuerpos de inclusión intranuclear clásicos, pero no parece posible aislar CHV.**

#### **¿Cuál puede ser la explicación?**

En los criaderos contaminados, un brote agudo de CHV neonatal produce más mortinatos que muertes post-parto. En estos casos, la contaminación del feto se produce varios días tras el parto y probablemente, como en la rinotraqueitis equina, el CHV induce trombosis en los vasos endoteliales más que una viremia. En los mortinatos, la necropsia no muestra lesiones y como el virus se ha replicado poco o muy recientemente, se detectan pocos cuerpos de inclusión intranucleares. En estos casos el aislamiento del virus suele ser negativo pero usando PCR, algunos se positivizarán.

Estos mortinatos pueden ser uno o dos de la camada, por lo que los criadores no se preocupan y piensan que es una mortalidad normal.

## **7.- ¿Cuál es la incidencia real del CHV sobre la fertilidad y la fecundidad?**

Hoy en día no existe una demostración concreta del papel del CHV en la fertilidad de las hembras. De todas formas, estudios epidemiológicos demuestran una relación entre la infertilidad y la seroprevalencia frente al CHV. Algunos estudios preliminares indican que en hembras infectadas, el nº de fetos al día 25 de gestación puede estimarse normal. Pero un mes después la reabsorción fetal se observa para más del 50% de los fetos previos. Se necesitan estudios complementarios para determinar la incidencia del CHV en los problemas de reproducción.

## **8.- ¿Por qué en algunas camadas están afectados sólo a algunos cachorros y no a otros hermanos de camada?**

Todos los cachorros de las camadas son igualmente sensibles al CHV . Las diferencias pueden depender de la presencia o no de las membranas fetales que protegen al feto durante el parto. Si durante el nacimiento las membranas están abiertas, la contaminación oculo-nasal puede ser masiva; pero el feto puede contaminarse más tarde cuando aún es sensible.

## **9.- ¿Es la serología una técnica adecuada para llegar a un diagnóstico?.**

Si en un criadero hay muchos perros seropositivos en SNC, solo un análisis serológico no puede detectar CHV. Se deben tomar muestras con 2/3 semanas de intervalo (lo mejor es una muestra el día del parto y otra 2 semanas después)

Algunas veces, las hembras infectadas tienen un aumento fisiológico de los títulos de Ac del SN durante el oestro y durante el parto (unido a una reactivación del virus debido a los cambios hormonales) se observa una seroconversión en la hembra que puede no corresponderse absolutamente con una enfermedad de CHV, si la seroconversión no cursa con otros síntomas como mortalidad neonatal, lesiones en la necropsia de los cachorros, o aislación del CHV.

Se necesitan test serológicos más precisos (IgM, ELISA....) para diferenciar a los portadores de los animales enfermos.

### **10.- ¿Cuáles son los mejores métodos diagnósticos del CHV?**

El PCR es el más sensible y específico de los tests para el diagnóstico de CHV; pero debe llevarse a cabo por laboratorios muy especializados y no puede utilizarse como diagnóstico rutinario.

El examen histológico de las muestras de cachorros sospechosos es también un método más fiable, las inclusiones intranucleares son específicas de CHV.

La seroneutralización debe considerarse un buen método para estudios epidemiológicos o método para diagnóstico de animales sospechosos. El aislamiento del CHV es el mejor método, pero en muchos casos las condiciones de la muestra o de un bajo nivel de virus induce falsos negativos.

### **11.-¿Podemos vacunar a los machos?**

Aunque es una vacuna muy segura y eficaz, el registro de la vacuna es para ser aplicada en las hembras gestantes. En Francia la están aplicando a los machos cada 6 meses para reducir la tasa vírica en los criadores.

### **12.-¿Cómo influye la vacunación?**

La transmisión pasiva de los anticuerpos maternos durante la gestación y la lactancia protege a los cachorros por posibles infecciones de herpesvirus tras el nacimiento. Esto es lo que está registrado, pero además, se observó que el empleo de la vacuna reduce la presencia de otros signos clínicos asociados al herpesvirus al mejorar el tamaño de los fetos, la incidencia de gestación se incrementa, descenso de los mortinatos, incrementa los animales destetados. Seguramente porque en la hembra la vacunación ejerce cierto bloqueo del herpesvirus de la hembra en caso de estar infectada.

# Eurican Herpes 205



## **EURICAN HERPES**

### **COMPOSICIÓN para una dosis de 1 ml:**

- **Liofilizado** : Glicoproteína gB de herpesvirus canino, al menos ..... 0,3 microgr.
- **Adyuvante**: Parafina.....224,8 – 244,1 mg - Diluyente acuoso..... 1 ml.

### **FORMA FARMACÉUTICA:**

Emulsión para la inyección tras la reconstitución.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Vacuna adyuvada contra el herpesvirus canino que produce una enfermedad neonatal mortal.

La vacuna contiene glicoproteínas de herpesvirus con adyuvante oleoso. La vacuna induce inmunidad específica con anticuerpos seroneutralizantes en las hembras gestantes, los cachorros se inmunizan pasivamente con la toma de calostro, la leche contiene anticuerpos seroneutralizantes.

### **DESTINADA A : hembras**

Indicada para la inmunización activa de hembras gestantes que induce una protección pasiva de los cachorros frente al herpesvirus.

EURICAN HERPES está especialmente indicada durante la gestación.

No tiene contraindicaciones descritas.

No se conocen interacciones con otros productos farmacológicos.

### **EFFECTOS INDESEABLES**

Como con cualquier vacuna, puede producirse alguna reacción de hipersensibilidad. Ocurren pocas veces, y se solucionarán con un tratamiento sintomático.

La inyección de la vacuna puede provocar un edema local transitorio en el punto de inoculación.



## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

Utilizar los procedimientos asépticos habituales.

Dos dosis de 1 ml. administrados por vía subcutánea, según la siguiente pauta:

- Primera inyección desde el inicio del celo hasta 10 días tras la fecha de la monta
- Segunda inyección 6 semanas más tarde ó 1 ó 2 semanas antes de la fecha esperada para el parto.
- Dosis de recuerdo: revacunación durante cada gestación, según la misma pauta.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se apreciarán efectos diferentes a los descritos como efectos indeseables.

## **CUIDADOS ESPECIALES**

Los cachorros nacidos de hembras infectadas por CHV pueden ser más pequeños de lo normal. En criaderos infectados, los cachorros nacidos de hembras vacunadas tendrán un peso y un tamaño normal. Esto deberá tenerse en cuenta en el parto de razas toy. La vacunación no tendrá efecto sobre el tamaño de adulto de estos cachorros.

## **PRECAUCIONES ESPECIALES EN LAS PERSONAS QUE MANIPULAN EL PRODUCTO:**

En caso de auto inyección, revisar las indicaciones y enseñar el prospecto del producto al médico.

## **INCOMPATIBILIDADES:**

En ausencia de estudios de incompatibilidad, EURICAN HERPES no debe mezclarse con otros productos veterinarios.

## **DURACIÓN**

Usar inmediatamente tras la reconstrucción

## **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO**

Almacenar a 2 – 8°C, proteger de la luz. No congelar.

## **EL DIAGNÓSTICO**

**El diagnóstico más fiable del herpesvirus canino es la técnica del PCR. En nuestro país quizás no hay laboratorios que realicen esta técnica con suficientes garantías . Por ello, nos hemos puesto en contacto con un laboratorio de biología molecular para que ponga en activo la técnica. Para más información póngase en contacto con nuestros laboratorios.**