



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

Monografía

**HEPATITIS INFECCIOSA CANINA:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

María José Gómez Padilla

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario.
Departamento de Patología Animal

PROFESOR GUÍA: Gustavo Adolfo Farías Roldán
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE

2021



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

Monografía
HEPATITIS INFECCIOSA CANINA:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

María José Gómez Padilla

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario.
Departamento de Patología Animal

NOTA FINAL

Profesor Guía : Gustavo Farías Roldán
Profesor Corrector : Ricardo Olivares Pérez-Mont
Profesor Corrector : Carlos Navarro Venegas

SANTIAGO, CHILE

2021

Agradecimientos

A mi madre por su eterna paciencia, dedicación y compromiso con nosotros.

A mi padre por su infinito amor, alegría y entrega.

A mis hermanos, David, Matías y Tomás por añadir alegría, risa, complicidad y tantas emociones más a mi vida; por su infinita ayuda en cada tarea, trabajo, prueba y por sobre todo en cada nefasta decisión de mi vida.

A mi abuela por todo su amor, por sus palabras de aliento y por enseñarme que la valentía, la independencia y el amor propio son los pilares esenciales.

A cada amig@ que tuve la suerte de encontrarme en el camino que me entregaron la contención, amor, entendimiento y tantas cosas que jamás podré terminar de agradecer.

A mi Jack, que me dio la vocación, el amor sin límites, la constancia y la fuerza para lograr finalizar esta etapa.

A mi profesor guía, Gustavo Farías, por toda la ayuda que me brindo en la realización de esta monografía.

“... We’re not doomed, in the great grand scheme of things, we’re just tiny specks that will be one day be forgotten. So it doesn’t matter what we did in the past, or how we’ll be remember. The only thing that matters is right now, this moment, this one spectacular moment we are sharing together...”

ÍNDICE

Contenido.....	página
ÍNDICE DE TABLAS	II
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ABREVIACIONES UTILIZADAS.....	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
INTRODUCCIÓN	1
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
Generalidades	3
Etiopatogenia	4
Aspectos Clínicos	11
Diagnóstico	13
Tratamiento	20
Prevención.....	24
OBJETIVO GENERAL	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
MATERIALES Y METODOS.....	27
Materiales.....	27
Métodos	28
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN.....	45
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hospederos silvestres de Adenovirus canino tipo 1(AVC-1).....	3
Tabla 2. Proteínas Virales	5
Tabla 3. Grado de diseño experimental.....	28
Tabla 4. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicados desde el año 2010)	30
Tabla 5. Grado de diseño experimental. Valoración de los artículos científicos	32
Tabla 6. Libros utilizados, número de capítulos utilizados según libro y número de veces citados en la revisión bibliográfica	33
Tabla 7. Artículos Científicos utilizados y número de veces citados en la revisión bibliográfica	34
Tabla 8. Tesis/Memorias de Título utilizadas y número de veces citados en la revisión bibliográfica	35
Tabla 9. Recursos en línea y número de veces citado en la revisión bibliográfica	35
Tabla 10. Fuentes bibliográficas y cantidad de veces que fueron citadas en la etiopatogenia y signos clínicos.....	36
Tabla 11. Historial de artículos científicos utilizados en los signos clínicos y tratamiento de la patología	37
Tabla 12. Bibliografía utilizada para la generación de una propuesta de protocolo diagnóstico y tratamiento.....	39
Tabla 13. Alteraciones frecuentes generadas por AVC-1 en las pruebas diagnósticas disponibles en Chile.....	40
Tabla 14. Propuesta de protocolo de tratamiento para la presentación aguda de HIC	42
Tabla 15. Propuesta de protocolo de tratamiento para la presentación crónica de HIC	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del Adenovirus	5
Figura 2. Esquema del ingreso del virus a la célula.....	8
Figura 3. Patogénesis secuencial de HIC	11
Figura 4. Opacidad Corneal.....	13
Figura 5. HIC. Necrosis hepática, hígado, canino. Hígado friable, aumentado de tamaño y con decoloración amarillenta. Además, se observan petequias en la superficie serosa de los intestinos.....	16
Figura 6. HIC. Vesícula biliar, canino. Edema subseroso en la vesícula biliar.....	17
Figura 7. HIC Abdomen canino Edema subcutáneo con petequias esféricas y hemorragias equimóticas en tejidos subcutáneos del abdomen ventral.....	17
Figura 8. HIC. Hígado canino. Cuerpos de inclusión intranuclear en hepatocitos.....	18
Figura 9. Porcentajes de fuentes bibliográficas citadas según tipo de fuente	31
Figura 10. Número de tesis/memorias de título, libros, recursos en línea y artículos científicos según año de publicación	31
Figura 11. Protocolo de tratamiento para la presentación aguda de la HIC	43
Figura 12. Protocolo de tratamiento para la presentación crónica de HIC	44

ABREVIACIONES UTILIZADAS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
ALT: Alanina aminotransferasa
AST: Aspartato aminotransferasa
AVC-1: *Adenovirus canino tipo 1*
AVC-2: *Adenovirus canino tipo 2*
CAR: Receptor de virus *Coxsackie* y *Adenovirus*
CID: Coagulación Intravascular Diseminada
DNA: Ácido desoxirribonucleico
HIC: Hepatitis Infecciosa Canina
PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
PVC: Parvovirus canino
SNC: Sistema Nervioso Central
TBI: Traqueobronquitis infecciosa
TCA: Tiempo de coagulación activada
TP: Tiempo de Protrombina
TTP: Tiempo de tromboplastina parcial
VDC: Virus Distemper canino
WSAVA: World Small Animal Veterinary Association

RESUMEN

El objetivo de la presente monografía fue analizar sistemáticamente la información actualizada de la Hepatitis Infecciosa Canina, con el fin de generar un protocolo de abordaje clínico para esta patología.

Se realizaron búsquedas electrónicas utilizando 9 bases de datos, de tal manera que se seleccionaron y posteriormente se revisaron en extenso un total de 42 fuentes bibliográficas. De éstas, 21 correspondieron a artículos científicos, 10 a libros de medicina veterinaria, 6 tesis/memorias de título y 5 recursos en línea. El criterio de exclusión utilizado fue el de publicaciones que no hubieran sido revisadas por un comité editorial y que tuvieran más de 10 años de antigüedad, a excepción de publicaciones que aportaran información relevante que no se encontrara en estudios más recientes.

Con respecto a lo revisado y discutido, se puede concluir que: i) A pesar de la acotada información acerca de la fisiopatología del Adenovirus canino tipo 1 (AVC-1) y; debido a las similitudes entre miembros del género *Mastadenovirus* se logró extrapolar el mecanismo de acción a partir del modelo humano ii) El AVC-1 es capaz de generar signos clínicos similares entre fauna nativa y doméstica por lo que el control y la prevención de esta enfermedad es fundamental iii) Es necesario estudios actuales que determinen la prevalencia de este virus en la población de cánidos y de esta forma investigar acerca del impacto del AVC-1 tanto en cánidos domésticos como silvestres. iv) Si bien, no se encuentra disponible en Chile un método diagnóstico específico para AVC-1; mediante la anamnesis, los signos clínicos y las pruebas diagnósticas, se puede realizar una aproximación diagnóstica *antemortem* v) Dentro del protocolo diagnóstico se propone la elaboración de una PCR convencional con la capacidad para diferenciar AVC-1 y AVC-2 en base un proteína específica viral vi) Pese a que existen diferencias entre los autores al momento de realizar un tratamiento, se logró proponer un protocolo de tratamiento que se basa en la información con la evidencia más contundente.

La presente monografía buscó dar un paso a nuevos estudios con respecto a la prevalencia del AVC-1 en la población de cánidos silvestres y domésticos, ingreso a Chile de métodos diagnósticos específicos para virus y nuevos estudios de tratamiento antiviral para esta enfermedad.

Palabras Claves: Hepatitis Infecciosa Canina /HIC, *Adenovirus canino tipo 1*/AVC-1, Enfermedades infecciosas canina.

ABSTRACT

The objective of this monograph was to systematically analyze the updated information on Canine Infectious Hepatitis, in order to generate a clinical approach protocol for this pathology. Electronic searches were carried out using 9 databases, in such a way that a total of 42 bibliographic sources were selected and later extensively reviewed. Of these, 21 corresponded to scientific articles, 10 to veterinary medicine books, 6 theses and 5 online resources. The exclusion criterion used was that of publications that had not been reviewed by an editorial committee and that were more than 10 years old, with the exception of publications that provided relevant information that was not found in more recent studies.

Regarding what was reviewed and discussed, it can be concluded that: i) Despite the limited information about the pathophysiology of canine Adenovirus type 1 (AVC-1) and; Due to the similarities between members of the *Mastadenovirus* genus, the mechanism of action was extrapolated from the human model ii) AVC-1 is capable of generating similar clinical signs between native and domestic fauna, so the control and prevention of this disease is essential iii) Current studies are needed to determine the prevalence of this virus in the canid population and thus investigate the impact of HCV-1 in both domestic and wild canids. iv) Although, a specific diagnostic method for HCV-1 is not available in Chile; Through the anamnesis, clinical signs and diagnostic tests, an antemortem diagnostic approach can be performed v) Within the diagnostic protocol, the development of a conventional PCR with the ability to differentiate AVC-1 and AVC-2 based on a specific protein is proposed viral vi) Although there are differences between the authors at the time of performing a treatment, it was possible to propose a treatment protocol that is based on the information with the strongest evidence.

This monograph sought to give way to new studies regarding the prevalence of AVC-1 in the population of wild and domestic canids, entry to Chile of specific diagnostic methods for viruses and new antiviral treatment studies for this disease.

Keywords: *Infectious canine hepatitis / ICH, Canine adenovirus type 1/ CAV-1, Canine infectious diseases.*

INTRODUCCIÓN

La hepatitis infecciosa canina (HIC), es una enfermedad infectocontagiosa de distribución cosmopolita que afecta tanto a cánidos domésticos como salvajes. Es causada por el adenovirus canino (familia *Adenoviridae*; género *Mastadenovirus*). Es un virus DNA no envuelto, altamente resistente al medio ambiente y a numerosos desinfectantes. Existen dos serotipos: Adenovirus canino tipo 1 (AVC-1) y Adenovirus canino tipo 2 (AVC-2); AVC-1 es el agente etiológico de la HIC, mientras que, AVC-2 causa traqueobronquitis infecciosa en canes. Se han reportado casos de AVC-1 en todo el mundo; investigadores de Italia, Turquía, India, Bolivia, Brasil, Perú, entre otros países; han reportado altas prevalencias de este virus en los canes domésticos y en la fauna silvestre; demostrándose así, la persistencia de este patógeno entre las poblaciones de cánidos.

Afecta a animales de todas las edades, pero es más común en animales jóvenes y en no vacunados. La forma de infección es mediante la inhalación o ingestión del virus vía oro nasal. Dependiendo del estado inmunitario del individuo puede tener distintas formas de presentación, que van desde un paciente asintomático a un compromiso sistémico, grave y a menudo, mortal. Como característica importante, AVC-1 posee tropismo por los hepatocitos y células endoteliales, lo que resulta en necrosis hepatocelular y hemorragia sistémica, explicando la variedad de signos clínicos que se generan debido a la afección endotelial en distintos órganos. A pesar de que, existen distintos métodos diagnósticos que permiten confirmar esta enfermedad como *test* serológicos, aislamiento, observación del virus y hallazgos de necropsia, entre otros; el diagnóstico clínico es complejo debido al curso agudo o sobreagudo de la enfermedad y a la baja especificidad de los signos.

No existe una terapia antiviral específica para AVC-1; por lo que el tratamiento es sintomático. El desarrollo de vacunas efectivas en la segunda mitad del siglo XX, ha resultado ser un método eficaz para la prevención de esta enfermedad. Sin embargo, se han registrado brotes que se asocian a un programa de vacunación deficiente, una inadecuada aplicación de la vacuna, una menor calidad de la vacuna aplicada (conservación inadecuada o mayor periodo al recomendado entre aplicaciones), el estado inmunológico deficiente de los pacientes o el estrecho contacto con la fauna silvestre.

En esta revisión bibliográfica se abordará de forma sistemática la HIC, tomando en consideración la etiopatogenia, aspectos clínicos, diagnóstico, tratamiento y prevención de esta

enfermedad; con el fin de organizar de forma clara y precisa la información recopilada de diversos estudios en todo el mundo, contrastando así los diferentes casos clínicos reportados hasta la fecha, con el objetivo de entregar una información actualizada sobre el tema, a los profesionales Médicos Veterinarios.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Generalidades

La Hepatitis Infecciosa Canina (HIC), corresponde a una enfermedad viral sistémica altamente contagiosa y de distribución mundial (Deem *et al.*, 2004; Buonavoglia *et al.*, 2007; Atli *et al.*, 2013). Es causada por el Adenovirus Canino tipo 1 (AVC-1), que afecta principalmente a miembros de la familia *Canidae* y *Ursidae*, sin embargo, se ha registrado en otras familias como *Mustelidae* y *Procyonidae* (Tabla 1) (Cho *et al.*, 2007; Acar y Gur, 2009; Colchao, 2018).

Tabla 1. Hospederos silvestres de Adenovirus canino tipo 1(AVC-1) (Cho *et al.*, 2007; Hasegawa *et al.*, 2013; Choi *et al.*, 2014; Batac *et al.*, 2017, Hamman *et al.*, 2017; Bozzeta *et al.*, 2018; Colchao, 2018).

Familia	Especie Afectada
<i>Canidae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Canis latrans</i> • <i>Canis lupus</i> • <i>Canis lupus lupus</i> • <i>Urocyon cinereoargenteus</i> • <i>Urocyon littoralis</i> • <i>Vulpes Vulpes</i> • <i>Vulpes Zerda</i> • <i>Vulpes lagopus</i> • <i>Vulpes velox</i>
<i>Ursidae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ursus americanus</i> • <i>Ursus maritimus</i> • <i>Ursus arctos arctos</i>
<i>Otariidae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Otaria flavescens</i> • <i>Zalophus californianus</i> • <i>Arctocephalus pusillus</i> • <i>Eumetopias jubatus</i>
<i>Procyonidae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Procyon lotor</i>
<i>Mustelidae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mephitis mephitis</i> • <i>Lutra lutra</i> • <i>Pekania pennanti</i>
<i>Odobenidae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Odobenus rosmarus</i>

El contagio se produce por contacto directo vía oro nasal, siendo la principal fuente de infección la ingesta de orina, heces y saliva de perros infectados (Atli *et al.*, 013). Se caracteriza por ocasionar necrosis celular en los hepatocitos, células del sistema retículo endotelial y células endoteliales, generando así una diversidad de signos clínicos (Dubovi y Maclachlan, 2011).

La infección no posee predilecciones raciales o sexuales, pero se manifiesta con mayor frecuencia en perros jóvenes y adultos no inmunizados (Atli *et al.*, 2013; Belsare *et al.*, 2014). El curso de la enfermedad es variable, variando desde una infección subclínica con moderada hipertermia, depresión y recuperación espontánea en 1 o 2 días, hasta los casos más severos que cursan con dolor abdominal, vómito, diarrea, signos respiratorios, neurológicos y hemorragias en mucosas (Conceição, 2011; Atli *et al.*, 2013). En cuanto a la situación en Chile, el último estudio de prevalencia del virus se realizó en el año 1977, en la ciudad de Valdivia donde se detectó la presencia de hepatitis infecciosa canina mediante observación de cuerpos de inclusión intranucleares y hemorragias en el hígado de los animales enfermos (González *et al.*, 1977).

Etiopatogenia

Esta patología es causada por el Adenovirus Canino tipo 1 (AVC-1), perteneciente a la Familia *Adenoviridae*, Género *Mastadenovirus* (Atli *et al.*, 2013). Se caracteriza por ser un virus DNA bicatenario lineal, no envuelto, de un tamaño de 70-80 nm de diámetro con capacidad para codificar entre 30 - 40 genes (Dubovi y Maclachlan, 2011; Avendaño *et al.*, 2018). Su estructura consiste en una cápside de simetría icosaédrica compuesta de 252 subunidades proteicas o capsómeros, de los cuales 240 conforman las 20 caras triangulares (hexones, proteína II) y 12 se disponen en los 12 vértices (pentones). A partir de cada pentón (proteína III) protruye una fibra (proteína IV), cuya función es permitir la unión e ingreso a la célula huésped (Dubovi y Maclachlan, 2011; Avendaño *et al.*, 2018) (Figura 1).

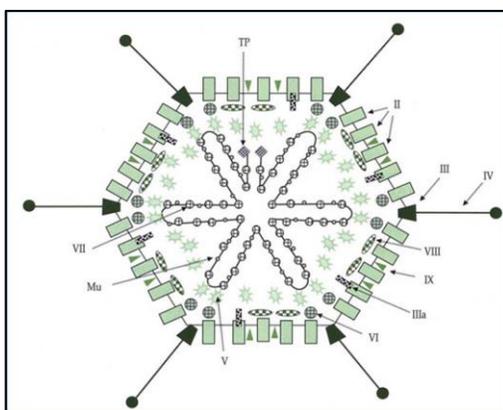


Figura 1. Estructura del Adenovirus (Avendaño *et al.*, 2018)

En el centro de la cápside, además del DNA se encuentran la proteína terminal (TP), al final del genoma, cuya función es servir de *primer* para la replicación; las proteínas básicas V, VII; similares a las histonas, encargadas de estabilizar el DNA y la proteína Mu, proteína pequeña transactivadora (Tabla 2) (Avendaño *et al.*, 2018).

Tabla 2. Proteínas Virales (Bernaola y Luque 2002; Avendaño *et al.*, 2018)

Nombre	Localización	Función Conocida
II	Monómero de hexón	Estructural
III	Base Pentón	Penetración
IIIa	Asociado con base de pentón	Penetración
IV	Fibra	Unión a receptor
V	Núcleo: Asociado con DNA y base pentón	Similar a histona; Estabilizan el DNA
VI	Polipéptido menor hexon	Estabilización/ Ensamblaje de partículas
VII	Núcleo	Envuelve y protege al ácido nucleico
VIII	Polipéptido menor hexón	Estabilización/ Ensamblaje de partículas
IX	Polipéptido menor hexón	Estabilización / Ensamblaje de partículas
Mu	Núcleo: Asociado con DNA	Transactivadora
TP	Proteína terminal del genoma	Primer para replicación del genoma

El AVC-1 es altamente resistente al medio ambiente, soportando temperaturas de hasta 56°C y bajo los 4°C, siendo capaz de mantenerse infectante durante meses a esta temperatura, además de permanecer estable en un rango de pH de 6,0 a 8,1 (Buonavoglia *et al.*, 2012; Esquivel, 2017). Además, es resistente a varios productos como el éter, alcohol y cloroformo; logrando su inactivación con desinfectantes como fenol, hidróxido de sodio e hipoclorito de sodio al 1% a 3%, con luz ultravioleta y con tratamiento térmicos a una temperatura de 60°C por 3 a 5 minutos (Bobadilla *et al.*, s.f.; Walker, 2017).

La transmisión se produce por inhalación o ingestión del virus principalmente por vía oronasal, a través de secreciones nasales, saliva, ingestión de agua o alimento contaminado por heces u orina procedente de animales infectados; también se ha descrito la propagación del virus vía fómites contaminados tales como manos o comederos infectados (Atli *et al.*, 2013).

Posterior al ingreso del virus, éste se replica inicialmente en las tonsilas y las placas de Peyer, desde donde se disemina a los linfonodos; y a través de los vasos linfáticos llega finalmente al torrente sanguíneo (Côté, 2015). La diseminación hematogena se presenta durante un periodo de cuatro a ocho días de viremia. El virus posee tropismo por los hepatocitos, células endoteliales vasculares, células epiteliales tubulares renales y células glomerulares ocurriendo la replicación secundaria en dichos tipos celulares. Posteriormente se produce una rápida diseminación hacia otros tejidos como el bazo, pulmones y ojos (Dubovi y Maclachlan, 2011). Tanto la familia *Adenoviridae* como el género *Mastadenovirus* se caracteriza por poseer una estructura genómica homóloga entre sus miembros (Walker, 2017), homogeneidad serológica, y similitudes inmunológicas (Greene, 2012). Particularmente el género *Mastadenovirus* se caracteriza por preservar proteínas específicas entre sus integrantes (Kumar *et al.*, 2019). Por lo que en esta monografía se utilizará el modelo humano, cuyo ciclo de vida y replicación se ha descrito detalladamente, para caracterizar la patogénesis del AVC-1.

La entrada a la célula huésped se logra mediante la interacción de la fibra viral con receptores de membrana, una proteína conocida como CAR (receptor de *Coxsackie* y *Adenovirus*). Esta primera interacción permite la unión a la célula blanco, luego el virus cambia su conformación,

exponiendo la base del pentón para que esta reaccione con las integrinas celulares (αv) e internalice el patógeno, mediante la reorganización del citoesqueleto y la formación de una vesícula endocítica que ingresa el virus al interior de la célula (Dubovi y Maclachlan, 2011; Avendaño *et al.*, 2018).

Una vez dentro de la célula, el cambio de pH vesicular produce la exposición parcial de las proteínas de la cápside viral; estas generan la ruptura de la vesícula, particularmente por acción tóxica de la porción lítica de la proteína VI; liberando así el virus parcialmente desensamblado dentro del citoplasma (Avendaño *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2019). Con la ayuda de los microtúbulos celulares es transportado al complejo de poro nucleares; donde el hexon viral interacciona con la nucleoporina citoplasmática (Nup214), y la proteína IX interacciona con la kinesina-1 que se encuentra unida a la nucleoporina citoplasmática (Nup 358), para generar el denudamiento total de la cápside viral e ingresar el complejo de DNA viral al núcleo (Kumar *et al.*, 2019). La transcripción de ambas hebras de DNA está mediada por la ARN polimerasa II celular. La transcripción del genoma de los adenovirus está regulada temporalmente y puede dividirse en región temprana (E) antes del inicio de la replicación del DNA, región intermedia (I) durante la replicación del DNA, y región tardía (L) después del inicio de la replicación del DNA (Kumar *et al.*, 2019). Las proteínas codificadas por las regiones tempranas (E) E1, E3 y E4 son proteínas no estructurales y están involucradas en el inicio de la transcripción de genes virales, la regulación del ciclo celular (E1), la evasión de la defensa del huésped (E3), la regulación de la transcripción de genes virales y la exportación nuclear (E4). Las proteínas codificadas por la región temprana E2 son proteínas estructurales y no estructurales, las cuales se encuentran involucradas en la replicación del DNA. Las proteínas codificadas por la región intermedia, son proteínas estructurales (IX y IVa2) y participan en la estabilidad del virión, el empaquetamiento del DNA y la activación del principal promotor tardío (MLP) (Avendaño *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2019).

Una vez replicado el DNA viral; la región L se transcribe utilizando el MLP, codificando, de esta forma, proteínas estructurales (hexón, pentón, fibra, IIIa, VI, VIII, IX, V, VII, Mu, TP, IVa2), proteasas y proteínas no estructurales (100K, 32K, 22K, 52K) (Kumar *et al.*, 2019).

El transporte de las proteínas recién sintetizadas al núcleo conduce a la formación de cápsulas vacías. A continuación, el DNA empaqueta dichas cápsulas. Algunos informes sugieren que la formación de la cápside y el empaquetamiento del DNA ocurren simultáneamente (Condezo y San Martín, 2017). El paso final en la producción del virión infeccioso implica la división proteolítica de las proteínas estructurales IIIa, TP, VI, VII, μ , y VIII por la proteasa de cisteína del adenovirus. Las nuevas partículas virales se acumulan dentro del núcleo formando cuerpos de inclusión intranuclear; finalmente el patógeno es liberado como consecuencia de la lisis celular inducida viralmente (Figura 2) (Rubio, 2015; Avendaño *et al.*, 2018)

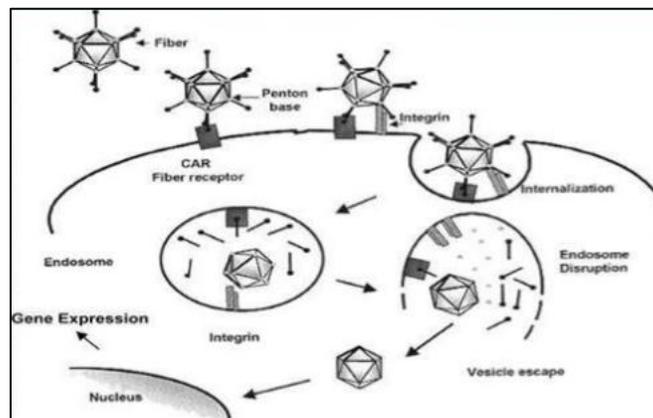


Figura 2. HIC. Esquema del ingreso del virus a la célula (Rubio, 2015)

El efecto citopático del virus va a depender del estado inmunitario del hospedero; una respuesta adecuada por parte del sistema inmune (título de anticuerpos neutralizantes >500), es capaz de neutralizar el patógeno, restringir el daño hepático y eliminarlo finalmente del organismo sin dejar secuelas (Greene, 2012). Los animales parcialmente inmunes (título de anticuerpos neutralizantes 16-500), pueden desarrollar una enfermedad hepática progresiva que culmina en una hepatitis activa crónica y fibrosis hepática. Y una respuesta inmunitaria deficiente (título de anticuerpos neutralizantes <16), el AVC-1 es capaz de desarrollar necrosis hepática centrolobulillar, que si es lo suficientemente difusa llega a producir la muerte (Greene, 2012). La enfermedad se desarrolla en gran medida a causa de la muerte celular producto de la replicación viral, como se mencionó anteriormente, el virus posee tropismo por el endotelio vascular y parénquima hepático, y es la lesión en estos tejidos la responsable de la hemorragia, edema y necrosis hepática resultante (Côté, 2015). La deficiencia de factores de coagulación

producto de las alteraciones vasculares y daño hepático ocasiona hemorragia en las mucosas, órganos internos y cavidades corporales. Sumado a esto, la injuria generalizada ocasiona un estado trombocitopénico que da como resultado anomalías hemostáticas adicionales como la función plaquetaria retardada, el aumento de los tiempos de protrombina y un aumento en los productos de degradación del fibrinógeno; y en última instancia una coagulación intravascular diseminada (Walker, 2017).

La coagulación intravascular diseminada (CID), es una complicación recurrente en animales que desarrollan la enfermedad en su presentación aguda o sobreaguda; por una parte el daño endotelial generalizado desencadena la activación de la cascada de la coagulación en múltiples sitios del organismo, por ende consume una alta cantidad de factores de la coagulación, por otra parte, la disminución de la funcionalidad hepática producto de la necrosis hepática viral, sumado al considerable aumento de factores de la coagulación activos genera que el hígado sea incapaz de eliminarlos oportunamente produciendo un descontrol en la cascada de la coagulación; sumado a esto se produce una disminución en la síntesis de factores de coagulación que agrava los defectos de sangrado (Sykes, 2014).

El daño renal puede ser generado de forma directa, durante los primeros días de la viremia en los cuales se produce una citólisis viral en los capilares glomerulares y en el espacio intersticial, originando una nefritis intersticial multifocal o la injuria puede ser causada por el depósito de complejos inmunes en los glomérulos renales (Hipersensibilidad tipo III), lo que lleva a lesiones glomerulares y posterior proteinuria (Inkelmann, 2008; Buonavoglia *et al.*, 2012).

Como resultado del daño renal, el AVC-1 se elimina en la orina durante aproximadamente seis a nueve meses post infección en ausencia de enfermedad manifiesta en el animal vivo; Además de quedar propenso a generar complicaciones en el sistema urinario como pielonefritis (Buonavoglia *et al.*, 2012).

Las lesiones oculares ocurren de una forma similar a las lesiones renales, en una primera instancia, el virus genera un daño directo a los 4 a 6 días post infección; este ingresa al humor acuoso desde la sangre y replica en las células endoteliales de la córnea, generando uveítis

anterior y edema corneal. Por otra parte, la injuria al endotelio corneal puede generarse en la etapa posterior a la infección, este proceso se debe al aumento de permeabilidad en los vasos sanguíneos oculares que genera la acumulación de anticuerpos en el humor acuoso, iris y estroma corneal (Inkelmann, 2008). Los anticuerpos inician una reacción de hipersensibilidad tipo III en las áreas donde está presente el antígeno viral. El depósito de los complejos inmunes genera degeneración y necrosis endotelial, que finalmente lleva a edema corneal y uveítis anterior. Esta lesión generalmente es autolimitante, recuperándose a los 21 post infección; a menos que se produzca una destrucción endotelial masiva o una inflamación severa, capaz de bloquear el canal de *Schlemm* obstruyendo la filtración del humor acuoso; en ese caso el incremento de la presión intraocular puede desencadenar glaucoma e hidroftalmia. A esta característica se le denomina “ojo azul” y se produce en aproximadamente en un 20% de los pacientes recuperados de la enfermedad, con infecciones leves o inaparentes (Côté, 2015).

Los signos neurológicos pueden ser ocasionados por dos mecanismos; en su presentación aguda o sobreaguda, generalmente es producto de una hemorragia multifocal en la vasculatura del sistema nervioso central (SNC) (Walker, 2017); y en su presentación subagudas o crónicas, estos signos se presentan producto de una hepatoencefalopatía (Sykes, 2014).

A pesar de que el hígado es el sitio primario del daño viral y que generalmente la muerte del paciente se relaciona a la insuficiencia hepática y hepatoencefalopatía. En algunos casos, existe una muerte tan súbita que no da tiempo a que ocurra una falla hepática, por lo que generalmente se relaciona con un daño cerebral, pulmonar o del desarrollo de la coagulación intravascular diseminada (CID) (Figura 3) (Buonavoglia *et al.*, 2012).

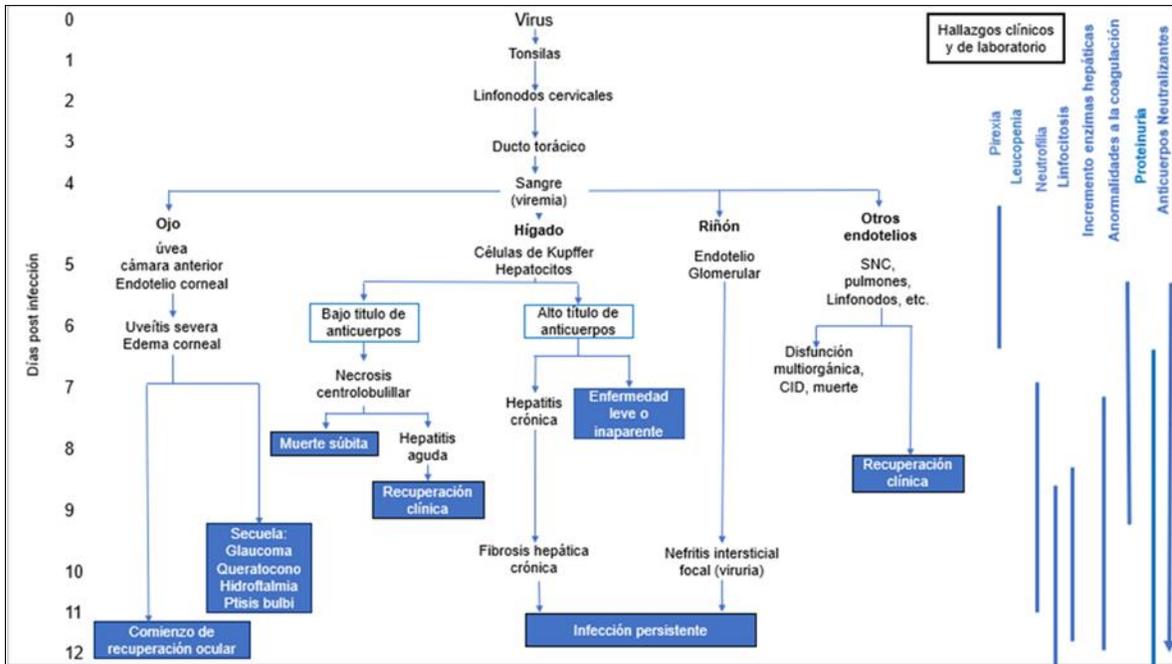


Figura 3. Patogénesis secuencial de HIC (Greene, 2012).

Aspectos Clínicos

Los signos clínicos generalmente ocurren posterior a un periodo de incubación que va desde los cuatro a siete días posterior a la ingestión del material contaminado o seis a nueve días posterior al contacto con un animal infectado (Kumar *et al.*, 2019). A pesar del nombre "hepatitis infecciosa canina", las manifestaciones de la enfermedad son diversas e individuales (Walker, 2017) y pueden ir desde una presentación asintomática a un compromiso sistémico capaz de desencadenar la muerte del paciente (Zachary, 2017).

Se han descrito tres formas de presentación de la enfermedad, sobreaguda, aguda y crónica. La presentación sobreaguda es aquella donde los animales pasan repentinamente del estado saludable habitual, a uno de extrema gravedad en un periodo no mayor a 48 horas. Se caracteriza por generar un colapso circulatorio, coma y muerte; por lo que, en la mayoría de los casos, el propietario lo asocia a un envenenamiento (Ahmed *et al.*, 2011). En este tipo de manifestación, generalmente la causa de muerte no es la falla hepática, debido a la rapidez con la que progresa el cuadro, sino que se asocia a un daño cerebral, pulmonar o desarrollo de CID (Greene, 2012).

La presentación aguda, es aquella que comúnmente se describe, está asociado a una tasa de mortalidad del 10-30% que suele ser más alta en animales jóvenes (Creevy, 2013; Kumar, 2019). El primer síntoma es una elevación de la temperatura que puede ir desde 39,4°C a 41,1°C, tiene una duración que va de 1 a 6 días y normalmente es bifásica (Côté, 2015). Además de la fiebre, al examen físico podemos encontrar depresión, letargo, taquipnea, taquicardia, malestar abdominal, palidez de mucosas e inflamación de las tonsilas, laringe y faringe. La linfadenomegalia cervical es frecuentemente encontrada con edema subcutáneo de la cabeza, cuello, miembros anteriores y posteriores (Greene, 2012). En algunos perros se puede detectar hepatomegalia, secreción ocular de tipo seroso o mucoso, tos, descarga nasal y ruidos agregados a la auscultación en los casos de enfermedad respiratoria. También pueden aparecer signos gastrointestinales como vómitos o hematemesis y melena o hematoquecia. En los casos graves pueden desarrollarse petequias, equimosis y epistaxis debidas a las alteraciones de la coagulación secundarias a las disfunciones hepática y al daño endotelial diseminado (Zachary, 2017). La distensión abdominal es causa de la acumulación de fluido serosanguinolento o hemorragia producto de la injuria endotelial (Buonavoglia *et al.*, 2012). La presentación de signos neurológicos es inusual y generalmente es causa de lesiones vasculares (Creevy, 2013), aunque también se ha descrito que la signología puede ser causa de una trombosis o hepatoencefalopatía. Los perros gravemente infectados pueden desarrollar convulsiones por daños en el prosencéfalo, ataxia, ceguera central y paresia producto de hemorragias en el tronco encefálico (Creevy, 2013). A pesar de la poca frecuencia de estos signos en la HIC, se han descrito casos de cachorros cuya única sintomatología proviene del sistema nervioso (Greene, 2012).

Las complicaciones oculares ocurren en menos del 20% de los perros afectados y recuperados de la hepatitis infecciosa canina, la opacidad corneal se desarrolla 7- 10 días después de que desaparecen los signos agudos y generalmente se resuelve espontáneamente, ocasionalmente puede ir asociado a blefaroespasmos, fotofobia y descarga ocular serosa (Atli *et al.*, 2013). El edema corneal y la uveítis anterior causantes de la opacidad corneal, normalmente ocurren cuando la recuperación clínica comienza y puede ser la única anomalía clínica en perros con la infección inaparente (Figura 4) (Greene, 2012).



Figura 4. Opacidad corneal. HIC (Sykes, 2014).

Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, puede existir mejoría clínica 5 a 7 días después del comienzo de los signos clínicos, con o sin secuelas como la opacidad corneal y glomerulonefritis y en casos más graves, AVC-1 puede ocasionar la muerte en un transcurso de 2 semanas (Ettinger y Feldman, 2007).

Por último, la presentación crónica, ocurre en perros con inmunidad parcial, puede ser producto de infecciones virales concomitante como distemper virus o animales que desarrollaron hepatitis activa crónica (Greene, 2012). Dentro de las manifestaciones clínicas podemos encontrar nefritis intersticial, conjuntivitis y fotofobia (Atli *et al.*, 2013). Los pacientes que progresan a este cuadro pueden morir debido a la insuficiencia hepática, semanas o meses luego de la infección inicial (Côté, 2015)

Diagnóstico.

Comúnmente, el diagnóstico de HIC se basa en la asociación de la historia clínica, signos clínicos, y métodos de diagnóstico. Se debe sospechar de esta patología en cualquier perro menor de un año con un esquema de vacunación cuestionable y signos concordantes con los descritos para esta enfermedad (fiebre bifásica, amigdalitis, tumefacción de ganglios linfáticos submandibulares, vómitos, diarrea hemorrágica, petequias, signos de alteración hepática y edema corneal) (Buonavoglia *et al.*, 2012). Normalmente, el comienzo brusco es indicativo de HIC en su presentación sobreaguda y aguda.

Respecto a los métodos diagnósticos para detectar esta enfermedad encontramos la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aislamiento viral, microscopía electrónica,

inmuncromatografía, y pruebas serológicas que incluyen la prueba de fijación del complemento, hemaglutinación, prueba de seroneutralización y ensayo inmunoenzimático (ELISA). La enfermedad también se puede diagnosticar por medio de la histopatología e inmunohistoquímica de las muestras de tejido infectado (Hamann *et al.*, 2017).

La técnica de PCR es altamente sensible y específica (Inkelmann, 2008; Buonavoglia *et al.*, 2016). En el último tiempo se desarrolló la técnica PCR en tiempo real (*rtPCR Taqman*) que se caracteriza por ser una prueba aún más sensible que la PCR convencional (Buonavoglia *et al.*, 2016; Hamann *et al.*, 2017). Ambos métodos diagnósticos permiten la detección temprana de AVC-1 y AVC-2, las muestras clínicas escogidas son hisopados nasal, rectal, ocular, sanguíneo y orina o en muestras de tejido afectado tomadas en la necropsia (Choi *et al.*, 2014). Este método representa una de los más rápidos para el diagnóstico de la enfermedad *antemortem* (Hamann *et al.*, 2017).

El aislamiento viral se puede realizar con muestra de sangre, secreción orofaríngea, orina, heces y en los tejidos infectados; es una técnica altamente sensible y específica, pero que generalmente no se encuentra disponible en los laboratorios veterinarios comerciales, ya que su uso se encuentra enfocado en la investigación (Sykes, 2014). La microscopía electrónica, es una técnica poco usada para la detección de este patógeno, sin embargo, en ella se puede observar las partículas virales intranucleares características del adenovirus (Marche *et al.*, 2012). En el último tiempo se desarrolló una tira inmunocromatográfica que permite realizar un diagnóstico rápido y práctico en la clínica diaria utilizando muestras de suero e hisopos rectales, cabe recalcar que este método no permite diferenciar entre ACV-1 y AVC-2 (An *et al.*, 2019). Existen pruebas serológicas disponibles comercialmente para la detección de IgG e IgM contra el AVC, que incluyen ensayos ELISA, inhibición de la hemaglutinación y seroneutralización. Estos generalmente, muestran títulos altos posterior a la infección viral en contraste con las vacunas de virus vivos modificados (Greene, 2012); sin embargo, un historial reciente de vacunación, en ocasiones, puede complicar la interpretación de la serología en la fase aguda y en la fase de convalecencia de la enfermedad (Hamann *et al.*, 2017). Por lo que, un aumento del cuádruple del título de anticuerpos junto con signos clínicos concordantes con la enfermedad se considera como altamente probable que el paciente se encuentre cursando con HIC (Sykes, 2014). Cabe recalcar

que las pruebas comerciales de ELISA, a pesar de permiten la detección de anticuerpos de forma sensible y rápida, no son capaces de discriminar entre los dos serotipos de adenovirus (AVC-1 y AVC-2) (Colchao, 2018). Desafortunadamente, los perros con enfermedad aguda pueden morir antes de desarrollar anticuerpos contra el virus (Sykes, 2014).

Aunque no hay alteraciones hematológicas o bioquímicas patognomónicas para HIC, los parámetros pueden modificarse durante el curso de la enfermedad y pueden ayudar al diagnóstico y guía de tratamiento para un mejor pronóstico. En un comienzo se observa leucopenia (neutropenia y linfopenia), que generalmente persiste durante todo el periodo febril, seguido de una neutrofilia y linfocitosis durante la recuperación clínica (Avizeh *et al.*, 2010). Puede observarse aumento en el número de eritrocitos nucleados, con incrementos variables en la actividad sérica de las enzimas Alanina Aminotransferasa (ALT) y Aspartato Aminotransferasa (AST), dependiendo de la gravedad de la lesión hepática; este aumento comienza la primera semana post infección, alcanzando su punto máximo a los 14 días, para luego ir disminuyendo paulatinamente a menos que se desarrolle una hepatitis activa crónica. Aparece hiperbilirrubinemia si el perro sobrevive a la necrosis hepática fulminante. La hipoglucemia es un signo de complicación grave y puede indicar insuficiencia hepática (Buonavoglia *et al.*, 2012). Al realizar un análisis de orina puede revelar proteinuria, cilindros hialinos y granulares debido a la afección renal glomerular y tubular; también podemos observar bilirrubinuria que usualmente precede la hiperbilirrubinemia debido al bajo umbral renal para este pigmento en el perro.

Las pruebas de coagulación pueden resultar anormales durante la etapa virémica; El tiempo de coagulación se correlaciona directamente con la gravedad de la enfermedad y es el resultado de la CID inducida debido al compromiso endotelial vascular, junto con la falla en la funcionalidad hepática para reemplazar rápidamente los factores de coagulación consumidos (Buonavoglia *et al.*, 2012). Existe una prolongación variable en el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y tiempo de coagulación activada (TCA), trombocitopenia, disfunción plaquetaria y aumento de los productos de degradación de fibrina.

Cabe recalcar que el diagnóstico también puede realizarse *postmortem*. Los hallazgos macroscópicos de la necropsia van a depender del curso clínico de la enfermedad y los sitios de proliferación viral, sin embargo, las alteraciones circulatorias producto del daño directo a las células endoteliales vasculares juegan un rol fundamental en el transcurso de la HIC; por lo que el edema y hemorragia son característicos en el examen *postmortem* (Zachary, 2017). La hemorragia puede presentarse en forma de petequias y equimosis en serosas y mucosas y en forma de hiperemia y congestión en distintos órganos como hígado, tracto digestivo, pulmón, timo, linfonodos, cerebro, entre otros (Buonavoglia *et al.*, 2012).

El hígado se puede observar con múltiples zonas irregulares de color amarillento intercaladas con áreas más oscuras de congestión, aumentado de tamaño, friable y cubierto de fibrina (Figura 5) (Zachary, 2017). En ocasiones se puede encontrar ictericia si la enfermedad hepática fue lo suficientemente extensa para dañar la función hepática (Atli *et al.*, 2013).

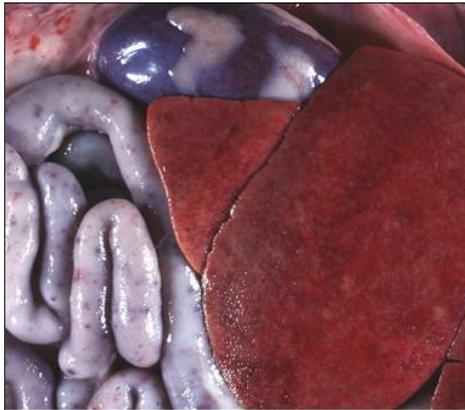


Figura 5. HIC. Necrosis hepática, hígado, canino. Hígado friable, aumentado de tamaño y con decoloración amarillenta. Además, se observan petequias en la superficie serosa de los intestinos (Zachary, 2017).

En el tracto gastrointestinal, se observa contenido sanguinolento en estómago, congestión y petequias en la mucosa gástrica e intestinal, y en ocasiones, se presenta edema a lo largo del sistema digestivo (Conceição, 2011). En el caso del pulmón, los lóbulos pueden mostrarse hiperémicos y con múltiples focos de consolidación debido a las alteraciones en los vasos sanguíneos. En el timo se observa atrofia, edema intersticial y hemorragia. El aumento de tamaño de los linfonodos es evidente en algunos casos, observándose edematosos, congestionados y

hemorrágicos. Las tonsilas, pueden observarse aumentadas de tamaño e hiperémicas (Ahmed *et al.*, 2011). Las hemorragias cerebrales son poco frecuentes, generalmente se localizan a nivel del tálamo, cerebro medio, tronco encefálico y cerebelo (Greene, 2012). En estas zonas se puede ver hiperemia y congestión en múltiples focos. A menudo, se observa edema subseroso en la vesícula biliar, este es uno de los hallazgos más característicos a la necropsia, ya que, se encuentra presente en el 67% de los casos que cursan con esta enfermedad (Figura 6) (Zachary, 2017). Se puede observar edema subcutáneo, además de expansión abdominal; este último se debe a la ocupación de la cavidad peritoneal con trasudado sanguíneo y fibrina (Figura 7) (Ahmed *et al.*, 2011). En algunos casos, la cantidad de fibrina puede ser extensa y hacer que las vísceras se adhieran a la pared abdominal (Conceição, 2011).



Figura 6. HIC. Vesícula biliar, canino. Edema subseroso en la vesícula biliar, (Conceição, 2011).



Figura 7. HIC. Abdomen canino. Edema subcutáneo con petequias esféricas y hemorragias equimóticas en tejidos subcutáneos del abdomen ventral (Duarte, 2014).

En la corteza renal pueden observarse focos blancos grisáceos; también puede haber infarto renal multifocal o evidencia de glomerulonefritis (Greene, 2012).

Los ojos de animales infectados pueden mostrar uveítis anterior con opacidad corneal ("ojo azul"). Estas lesiones pueden ser el resultado de la hipersensibilidad de tipo III, por lo que es menos probable que se vea en casos de muerte aguda. En ocasiones se puede observar una secreción ocular serosa o mucosa (Zachary, 2017).

Al igual que en el examen macroscópico, los hallazgos histológicos van a depender del curso clínico de la enfermedad, sin embargo, en la mayoría de los casos las hemorragias vasculares en los tejidos infectados corresponden al principal hallazgo patológico. Generalmente el órgano que se encuentra más afectado a la necropsia es el hígado (Ahmed *et al.*, 2011). En este, el patrón de necrosis hepática centrolobulillar corresponde a unos de los cambios más característicos (Buonavoglia *et al.*, 2012); además, presenta un infiltrado inflamatorio (neutrófilos y células mononucleares) dentro de las áreas hepáticas periportales y cuerpos de inclusión intranuclear en los hepatocitos (Figura 8) (Ahmed *et al.*, 2011). También puede observarse ectasia de los sinusoides y fibrosis en casos de daño hepático crónico (Walker, 2017). Se ha demostrado la relación entre la aparición de ictericia y el grado de daño hepático; los casos que se presentaron con ictericia, se identificó histológicamente una necrosis de hepatocitos más grave y generalizada (Ahmed *et al.*, 2011).

Los cuerpos de inclusión intranuclear se encuentran fácilmente en los hepatocitos, generalmente rodeando las áreas de necrosis, pero no se limitan solamente a estas células; pueden ser evidentes también en las células de *Kupffer* y las células endoteliales vasculares del hígado y de la mayoría de los órganos afectados (Figura 8) (Sykes, 2014).

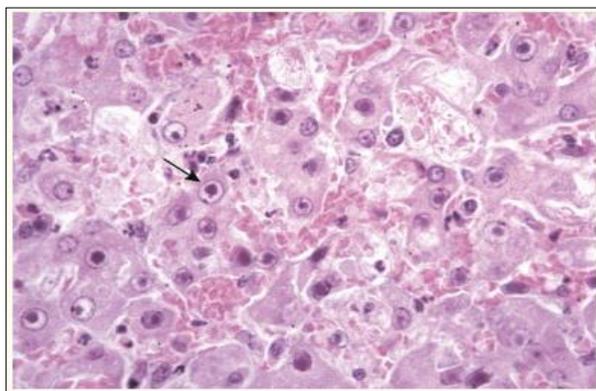


Figura 8. HIC. Hígado canino. Cuerpos de inclusión intranuclear en hepatocitos (Sykes, 2014).

Las inclusiones intranucleares a menudo son redondas, y ocupan una gran parte del diámetro nuclear, generando que la cromatina sea desplazada a los bordes de la membrana nuclear. Este tipo de inclusión intranuclear se llama *Cowdry* tipo A (Inkelmann, 2008; Walker, 2017). Los cuerpos de inclusión intranucleares son típicamente patognomónicos para una infección viral y, si está disponible, la historia y signos clínicos proporcionan una buena base de evidencia para el diagnóstico de HIC en ausencia de otros datos de diagnóstico.

Los hallazgos histológicos en el riñón incluyen una nefritis intersticial focal, infiltrado inflamatorio (neutrófilos y células mononucleares), y cuerpos de inclusión intranucleares en las células glomerulares y epiteliales tubulares renales. Aunque estas inclusiones rara vez se asocian con alguna lesión demostrable en la nefrona (Walker, 2017). En los casos más severos puede presentarse hemorragia difusa, trombosis, y necrosis como resultado de la CID (Zachary, 2017).

El examen patológico de los pulmones puede revelar parches de consolidación con eritrocitos, exudado fibrinoso, y las paredes alveolares pueden estar engrosadas (Greene, 2012). El bazo a menudo tiene una apariencia macroscópica normal, pero la histopatología muestra degeneración fibrinoide en la capa muscular de las arterias con grandes inclusiones intranucleares basófilas en las células endoteliales (Ahmed *et al.*, 2011). Una iridociclitis severa, puede ser evidente histopatológicamente, probablemente del resultado directo de la proliferación de ACV-1 en células endoteliales vasculares y en células reticuloendoteliales uveales (Zachary, 2017).

En los casos, donde ocurre una injuria al SNC, son evidentes varios hallazgos. Se pueden observar espongiosis leve, necrosis neuronal, hemorragias multifocales, congestión de los vasos sanguíneos y manguitos perivasculares con células mononucleares; además de cuerpos de inclusión intranucleares en las células endoteliales vasculares del SNC. Los núcleos de las neuronas dispersas pueden parecer picnóticos. Dentro del tronco encefálico, se puede observar hemorragia petequiral y manguitos perivasculares linfocíticos. En las meninges, se describe congestión vascular, hemorragia perivascular e inclusiones basofílicas intranucleares en células endoteliales. La inmunohistoquímica puede ser utilizada para confirmar la presencia del virus en los tejidos (Sykes, 2014).

Tratamiento

No existe un tratamiento específico dirigido al virus, por lo que este se centra en la administración de cuidados sintomáticos. Cabe recalcar la importancia de iniciar prontamente un tratamiento incluso antes de la confirmación de HIC, ya que, esta enfermedad se caracteriza por progresar rápidamente (Buonavoglia *et al.*, 2012). Los principales objetivos de la terapia para la presentación aguda son restituir el balance hidroelectrolítico, limitar la invasión bacteriana secundaria, controlar el dolor e inflamación y manejar la signología neurológica, en caso de que se presente.

Para restituir el balance hidroelectrolítico se debe realizar fluidoterapia endovenosa, considerando el déficit de fluidos (asociado a la signología clínica del animal como hemorragia, vómitos, diarrea, entre otros), las pérdidas diarias (orina y heces) y la tasa de fluido necesaria para el mantenimiento. La terapia de fluidos debe ser agresiva bajo supervisión y evitando la sobre hidratación, debido al incremento en la permeabilidad vascular y la hipoalbuminemia (Côté, 2015). Un líquido isotónico como la solución de Ringer es una opción adecuada (Côté, 2015). En el caso de que el paciente se encuentre con complicaciones derivadas de una hemorragia severa (determinado por el hematocrito y la observación de la mucosa) y CID, se puede administrar hemoderivados (sangre completa, plasma o congelado frescos). En los pacientes que presenten CID es necesario adicionar heparina al plasma. Si el paciente sufre una hepatoencefalopatía, una transfusión de sangre está contraindicado ya que puede empeorar su estado neurológico, puesto que la sangre contiene una gran cantidad de proteínas y en ocasiones cantidades sustanciales de amoníaco (Esquivel, 2017).

Se recomienda administrar un bolo de glucosa por vía intravenosa (50% de glucosa; 0,5 ml / kg), en el caso de que se sospeche de una hipoglicemia (Côté, 2015) o una solución hipertónica de glucosa al 10%. Los electrolitos séricos deben valorarse con frecuencia, puesto que puede desarrollarse hiponatremia e hipopotasemia como resultado de las pérdidas que se presentan por vómito, diarrea o diuresis osmótica inducida por la administración de glucosa (Walker, 2017).

Con el fin de manejar la infección bacteriana secundaria producto del compromiso de las barreras epiteliales en el tracto gastrointestinal; se recomienda la administración de antibióticos de amplio

espectro, idealmente por vía oral no absorbible, ya que, además ayuda a controlar la producción de amonio que generan estas bacterias, producto de la degradación de las proteínas (Côté, 2015).

Como tercer objetivo, para el control del dolor e inflamación, se recomienda cuantificar el grado de dolor según la escala de *Melbourne* y a partir del resultado administrar un analgésico apropiado; este puede ser un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), para control de ambos objetivos o un opioide sumados a un AINE, en casos más severos para lograr el manejo tanto del dolor como de la inflamación; No se recomienda realizar el tratamiento con antiinflamatorio esteroideos debido a que la inmunosupresión que generan, podría empeorar el cuadro (Marche *et al.*, 2012).

En los pacientes con signos neurológicos derivados de una hepatoencefalopatía, se debe hacer una corrección de los niveles de glucosa y los niveles de amonio en sangre. Como se mencionó anteriormente, dentro de la fluidoterapia es necesario la administración de glucosa en bolos. Por otra parte, la hiperamonemia puede ser corregida mediante la administración oral de antibióticos no absorbibles y lactulosa por enema (o por vía oral si el paciente no vomita y tolera la medicación oral), y administración oral o parenteral de potasio y acidificantes de orina. La lactulosa se utiliza para acidificar el contenido del colon, y así aliviar la estasis intestinal y retardar la absorción de amoniaco (Côté, 2015). La administración de potasio se utiliza para corregir la hipokalemia, ya que un déficit de este ion promueve la reabsorción de amoniaco en el túbulo renal (Esquivel, 2017). Otra forma de disminuir la reabsorción de amoniaco en el riñón, es mediante la acidificación de la orina con acidificantes no tóxicos como el ácido ascórbico (Greene, 2012).

La nutrición parcial o total parenteral, puede ser indicada para perros severamente afectados que no toleran la alimentación enteral; cabe recalcar la importancia de disminuir el consumo de proteínas para evitar que su degradación produzca amonio (Côté, 2015).

Para las patologías oculares, es necesario realizar una tinción con fluoresceína con el fin de evidenciar ulceración corneal, en el caso de que esta no se encuentre presente. Los pacientes con

edema corneal severo y uveítis, pueden ser tratados con preparaciones oftálmicas tópicas que contengan glucocorticoides y atropina para prevenir el desarrollo de glaucoma (Sykes, 2014).

En el caso de la presentación crónica, los principales objetivos de la terapia son asegurar un aporte nutricional adecuado, manejo antiinflamatorio, proveer de un soporte hepático general y manejo de complicaciones secundarias (Twedt, 2009).

Respecto al soporte nutricional, es necesario restringir el aporte dietario de proteínas solo en el caso de aquellos pacientes que presenten signos de hepatoencefalopatía, de lo contrario, el aporte dietario debe ser entre 17-22% de kcal digestibles en la dieta. Además, de existir un alto aporte de carbohidratos y un moderado aporte de grasa. Existe evidencia de que la fibra puede tener varias acciones beneficiosas en pacientes con enfermedad hepática (Twedt, 2009). Por una parte, la fibra dietética se une eficazmente a los ácidos biliares en el tracto intestinal y promueve su eliminación, y por otra parte, en aquellos casos de encefalopatía hepática la fibra soluble es capaz de alterar la captación intestinal de amoníaco mediante la generación de productos de fermentación (ácidos grasos de cadena corta). Obteniendo así, un efecto similar al de la lactulosa y proporcionaría un enfoque nutricional lógico a largo plazo en el manejo de algunos animales con encefalopatía hepática. El *psyllium*, como fuente de fibra soluble administrada en una dosis de 1-3 cucharaditas / día, se puede utilizar como suplemento dietético (Côté, 2015).

Respecto al manejo antiinflamatorio, el uso de corticoides como terapia antiinflamatoria es controversial, según algunos autores la terapia con corticoides podría ser beneficiosa en algunos casos, aunque el consenso actual indica que se debe utilizar sólo cuando se compruebe que el diagnóstico corresponde a una hepatitis crónica inmunomediada (Webster *et al.*, 2019). Por lo que, el manejo antiinflamatorio se basa en fármacos que además proveen un soporte hepático general como lo es la colchicina (0.03 mg/kg/24 horas), con propiedades antiinflamatorias y antifibróticas; el ácido ursodesoxicólico (15mg/kg/24 horas), con propiedades coleréticas, antiinflamatorias, antifibróticas, inmunomoduladoras y antioxidantes. La S-Adenosilmetionina (SAME) (20 mg/kg/24 horas), con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y hepatoprotectoras. La Silimarina (principio activo del cardo mariano (4-8mg/kg/12horas), cuya

propiedad es principalmente de antioxidante, al igual que la vitamina E (10UI/kg/24horas), que juega un rol fundamental como potente antioxidante intracelular (Webster *et al.*, 2019).

El resto de la terapia para la hepatitis crónica implica el tratamiento de complicaciones secundarias. La encefalopatía hepática, la ulceración gastrointestinal y la ascitis son casos clínicos frecuentes en la hepatitis avanzada. El primer paso en el manejo de la encefalopatía hepática incluye la restricción de proteínas de la dieta, disminución de la absorción de amoníaco y manejo de infecciones bacterianas secundarias. La alimentación con una dieta recetada con proteínas restringidas a 2,1-2,5 g de proteína / kg de peso corporal (cuando se consume para los requisitos energéticos de mantenimiento), puede ser un punto de partida (Twedt, 2009). Sin embargo, es prudente valorar individualmente estas dietas con 0,25-1,5 g de proteína / kg de peso corporal adicionales con fuentes de proteínas que sean bien toleradas (lácteos o vegetales [soja]). Con el objetivo de disminuir la producción de amoníaco, el uso de enemas es altamente recomendado. La lactulosa administrada por vía oral o en forma de enema, acidifica el colon convirtiendo el amoníaco en amonio que es poco absorbible, atrapando así el amoníaco en el colon. Generalmente, es eficaz una dosis de 0.25-0.5 ml/kg/8-12 horas. La dosis debe ajustarse para provocar 3 o 4 deposiciones blandas al día. Si se desarrolla diarrea, se debe reducir la dosis. Con el fin eliminar la contaminación bacteriana secundaria, se recomienda el uso de antibióticos; Se sugiere el uso de amoxicilina con ácido clavulánico (13.5mg/kg/ 12horas), ampicilina (30mg/kg/8horas) o cefalosporina (Webster *et al.*, 2019).

La ulceración gastrointestinal no solo causa signos gastrointestinales como vómitos y anorexia, sino que la pérdida de sangre hacia el tracto intestinal promueve la encefalopatía hepática, ya que la sangre es una excelente fuente de proteínas para la producción de amoníaco. Las úlceras gástricas deben tratarse con bloqueadores H2 como omeprazol (1 mg/kg/12horas), famotidina (1mg/kg/12horas) o sucralfato (500mg-1gr/ 8 horas) (Webster *et al.*, 2019).

La terapia para la ascitis se constituye de diuréticos y dieta restringida de sodio (<0.05g/100kcal). Los diuréticos son el principal medio para controlar la ascitis en animales pequeños, la eliminación demasiado rápida del líquido ascítico puede causar complicaciones metabólicas y precipitar encefalopatía hepática. El diurético de elección es el antagonista de la aldosterona,

espironolactona. La espironolactona (1-2 mg/kg/24horas), actúa lentamente para movilizar líquido y la dosis se puede ajustar lentamente para que tenga efecto. La adición de furosemida en dosis bajas (0.5-1 mg/kg/24horas), también facilita el establecimiento de natriuresis. Las dosis de diuréticos se reducen gradualmente a la dosis efectiva más baja, con un control cuidadoso del paciente (es decir, peso diario, evaluaciones de la circunferencia abdominal, creatinina sérica, albúmina y concentraciones de electrolitos), y deben suspenderse o reevaluarse en caso de hiponatremia, hipopotasemia, azotemia, desarrollo o empeoramiento de los signos de encefalopatía hepática (Twedt, 2009; Webster *et al.*, 2019). La paracentesis abdominal puede ser necesaria inicialmente o de forma intermitente si la ascitis tensa causa malestar, taquipnea o parece estar limitando la perfusión esplácnica (Webster *et al.*, 2019).

Prevención

La vacunación es la base de la prevención de la infección por AVC-1. Las primeras vacunas que buscaban proporcionar protección contra esta enfermedad se desarrollaron en la década de 1950 (Walker, 2017). Estas se basaron en cepas vivas modificadas de AVC-1. Sin embargo, las complicaciones posteriores a la vacunación fueron relativamente altas, efectos secundarios como edema corneal, uveítis anterior y nefritis intersticial como resultado de la hipersensibilidad tipo III, además de la eliminación persistente vía urinaria del virus postvacunal (Esquivel, 2017), condujeron al desarrollo de preparaciones de vacunas basadas en AVC-2. Este virus causa la traqueobronquitis infecciosa (TBI), y posee las mismas características antigénicas que AVC-1 (Lynch *et al.*, 2011). La considerable reactividad cruzada serológica entre ambos patógenos permitió que un animal expuesto a ACV-2 obtuviera inmunidad contra ACV-1. Por lo que, estas vacunas tuvieron un gran éxito, produjeron efectos secundarios mínimos y protegieron contra ambos virus (Walker, 2017).

La Asociación Mundial de Veterinarios de Pequeños Animales (WSAVA) (Day *et al.*, 2016), considera que la vacuna para prevenir la HIC es parte del programa básico de la vacunación de perros de compañía, independiente de las circunstancias o el lugar geográfico. Esta se realiza generalmente usando vacunas combinadas y multivalentes, la preparación contiene AVC-2, virus del distemper canino (VDC) y parvovirus canino (PVC). Cabe mencionar que, en el caso de

Chile, generalmente se utiliza la vacuna llamada séxtuple que protege además contra parainfluenza, y Leptospirosis (*L. canicola* y *L. icterohaemorrhagiae*) (Muñoz, 2012).

Los anticuerpos contra AVC son transmitidos pasivamente en el calostro, la duración de la inmunidad pasiva adquirida en el cachorro es dependiente de la concentración de anticuerpos de la hembra. Generalmente el periodo de supervivencia de los anticuerpos transferidos es de 8,6 días, de tal manera que, el título ha descendido lo suficiente a las 5-7 semanas para poder inmunizar activamente a los cachorros con éxito (Muñoz, 2012; Esquivel, 2017). Por lo tanto, una combinación de inmunidad materna y un régimen de vacunación iniciado y continuado adecuadamente debería proteger a un cachorro inmunocompetente para su vida (Day *et al.*, 2016).

La WSAVA, recomienda que los perros reciban la primera dosis de la vacuna a la edad de seis a ocho semanas, y luego cada dos a cuatro semanas hasta la edad de 16 semanas (Day *et al.*, 2016). Históricamente, las vacunas de refuerzo se han administrado anualmente a los perros de compañía, generalmente porque este es un intervalo conveniente para los veterinarios y sus clientes. Además, de permitir un control de la salud anual del animal. Sin embargo, ahora se reconoce que las vacunas contra la HIC pueden proporcionar una duración de la inmunidad vacunal de aproximadamente tres años (Day *et al.*, 2016).

Con estos antecedentes, los objetivos de la presente memoria de título corresponden a:

OBJETIVO GENERAL

Analizar la información actualizada sobre la hepatitis infecciosa canina, considerando los aspectos fisiopatológicos y clínicos, herramientas diagnósticas, terapéuticas y medidas preventivas de la enfermedad, proponiendo así un protocolo de abordaje clínico para esta patología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisar en forma sistemática la etiopatogenia y las consecuentes características clínicas de la enfermedad de acuerdo con la bibliografía reciente.
2. Analizar los reportes de casos en los últimos 10 años a nivel mundial, comparando los hallazgos clínicos y los resultados de las pruebas diagnósticas, así como la respuesta a los protocolos terapéuticos.
3. Proponer un protocolo diagnóstico y un tratamiento útil para la práctica clínica basándose en la bibliografía recopilada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

➤ Búsqueda de información

Para la elaboración de la presente monografía se procedió de forma sistemática, a la búsqueda de información bibliográfica actualizada acerca de la enfermedad “Hepatitis Infecciosa Canina”. La bibliografía provino de libros, revistas y publicaciones científicas especializadas en virología y medicina veterinaria, ya sea que, se encontrara como recurso físico en las bibliotecas de la Región Metropolitana (RM) o como medio virtual. En el último caso, se utilizó como recurso la biblioteca virtual en línea de la Universidad de Chile, complementándose con buscadores como *Google Scholar*, *Pub Med*, *Science Directe*, *Scielo*, entre otros.

Para la búsqueda de recursos en línea se utilizó las siguientes palabras claves: Hepatitis Infecciosa Canina /HIC (*Infectious canine hepatitis /ICH*), Adenovirus tipo 1 /AVC-1 (*Canine adenovirus type 1 /CAV-1*), Enfermedades infecciosas canina (*Canine infectious diseases*), Hepatitis (*Hepatitis*), Virología (*Virology*).

La información obtenida fue depurada según los criterios que se exponen a continuación:

➤ Criterios de inclusión y exclusión

La revisión y filtración de las publicaciones científicas se realizó en base al título, palabras claves, fecha de publicación y autor. Los criterios de selección en la búsqueda de artículos correspondieron a:

- Se incluyeron las publicaciones que realizaran una descripción detallada de la hepatitis infecciosa canina o que entregaran información relacionada a esta enfermedad; y que pudieran ser utilizadas para elaborar una monografía más completa.
- Se excluyeron las publicaciones que no hubieran sido revisadas por un comité editorial.
- Se excluyeron aquellas publicaciones que no poseían información relevante para cumplir con los objetivos planteados previamente.
- Se excluyeron publicaciones de una antigüedad mayor a 10 años, a excepción de reportes de casos en otras especies y estudios que contenían información relevante y útil para la realización de esta monografía que no se encontraran en publicaciones más recientes.

➤ **Valoración de la información**

Se revisaron los artículos que cumplían con los criterios de inclusión y se les valoró según el siguiente esquema de clasificación de calidad de manuscritos denominado "Grado de diseño experimental (Tabla 3); que corresponde a un sistema de puntuación de evidencia que califica desde el más fuerte (I) al más débil (V), modificado a partir del esquema publicado por el Centro de Oxford para Medicina Basada en la Evidencia (Universidad de Oxford, 2009).

Tabla 3. Grado de diseño experimental

Grado de diseño experimental	Categorías de estudios de hepatitis infecciosa canina
I	Ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, controlados
II	Ensayos clínicos prospectivos (grupo control)
III	Serie de casos retrospectivos (n>10)
IV	Serie de casos retrospectivos (n<10)
V	Reporte de caso de paciente único; opinión experta

(Universidad de Oxford, 2009)

Métodos

➤ **Recopilación de antecedentes**

Se realizó una recopilación de la información existente de esta enfermedad en los motores de búsqueda y en las bibliotecas de la RM, seleccionando a partir de los títulos y/o resúmenes de los artículos entregados por la búsqueda, evaluando su relevancia y atingencia al presente trabajo. Posteriormente, se realizó una segunda selección en base al contenido completo del texto, verificando que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Para luego valorizarlos según el esquema de clasificación de calidad de manuscritos "Grado de diseño experimental" (Tabla 3).

➤ **Organización de antecedentes y redacción**

Se organizó la información seleccionada para iniciar el proceso de redacción de la monografía. De tal manera que la Revisión Bibliográfica se estructuró de la siguiente manera:

1. Generalidades de la hepatitis infecciosa canina.
2. Etiopatogenia: se describió el agente causante de esta enfermedad, su ciclo viral y las consecuencias de éste dentro del hospedero.
3. Aspectos clínicos: se relacionó la patogénesis viral con los signos clínicos que se generan en los distintos sistemas del paciente.
4. Diagnóstico: se indicaron las técnicas diagnósticas actuales, mencionando las ventajas y desventajas de cada una de ellas, para luego proponer un protocolo diagnóstico atingente a la práctica diaria.
5. Tratamiento: se establecieron los objetivos de la terapia y como abordarlos según la signología clínica del paciente, formulando así un protocolo de tratamiento para dicha enfermedad.
6. Prevención: se expuso la inmunización como principal método de prevención y su importancia en la práctica clínica.

Respecto a los resultados, estos se organizaron en base a Tablas y Figuras; mientras que la Discusión se estructuró en base a responder los objetivos propuestos en la presente monografía; y a partir de este análisis se obtuvieron las Conclusiones.

RESULTADOS

Para la elaboración de la presente monografía la recopilación de antecedentes se obtuvo a partir de diferentes fuentes bibliográficas, en su mayoría, entre los años 2010 y 2020, resultando un total de 42 fuentes bibliográficas (34 de estas fuentes publicadas desde el año 2010 y sólo 8 con anterioridad al año 2010, que proveían información relevante que no se encontraba en publicaciones más recientes). Entre ellas se encuentran: 21 artículos científicos, 10 libros de medicina veterinaria, 6 tesis/memorias de título y 5 recursos en línea (Tabla 4), que corresponden al 50%, 24%, 14% y 12% respectivamente del total de fuentes bibliográficas consultadas (Figura 9). De acuerdo con el año de publicación, las fuentes bibliográficas se concentraron en primer lugar en el año 2017, en el segundo lugar se ubicaron los años 2011, 2012 y 2014, y en el tercer lugar los años 2013, 2018 y 2019 (Figura 10).

Tabla 4. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicados desde el año 2010).

Tipo de fuente bibliográfica	Número de fuentes bibliográficas consultadas	Número de fuentes bibliográficas publicadas desde el año 2010 en adelante	Número de fuentes bibliográficas publicadas anterior al año 2010
Libros de Medicina Veterinaria	10	8	2
Artículos Científicos	21	17	4
Tesis/Memorias de Título	6	5	1
Recursos en línea	5	4	1
Total	42	34	8

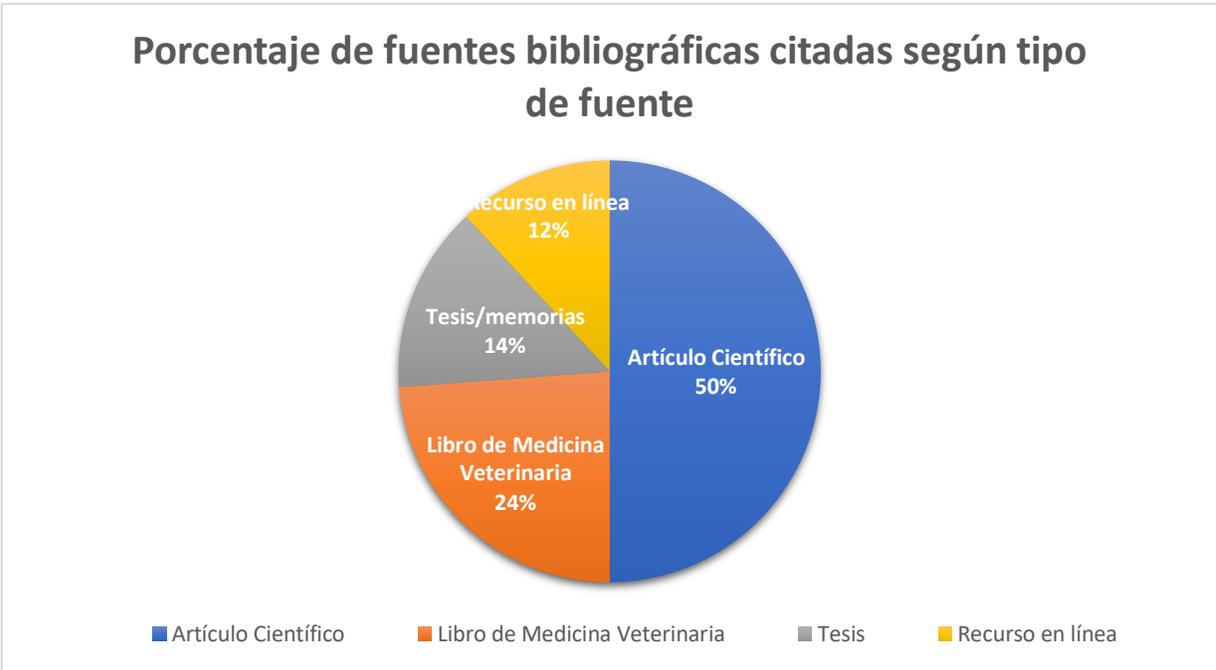


Figura 9. Porcentajes de fuentes bibliográficas citadas según tipo de fuente

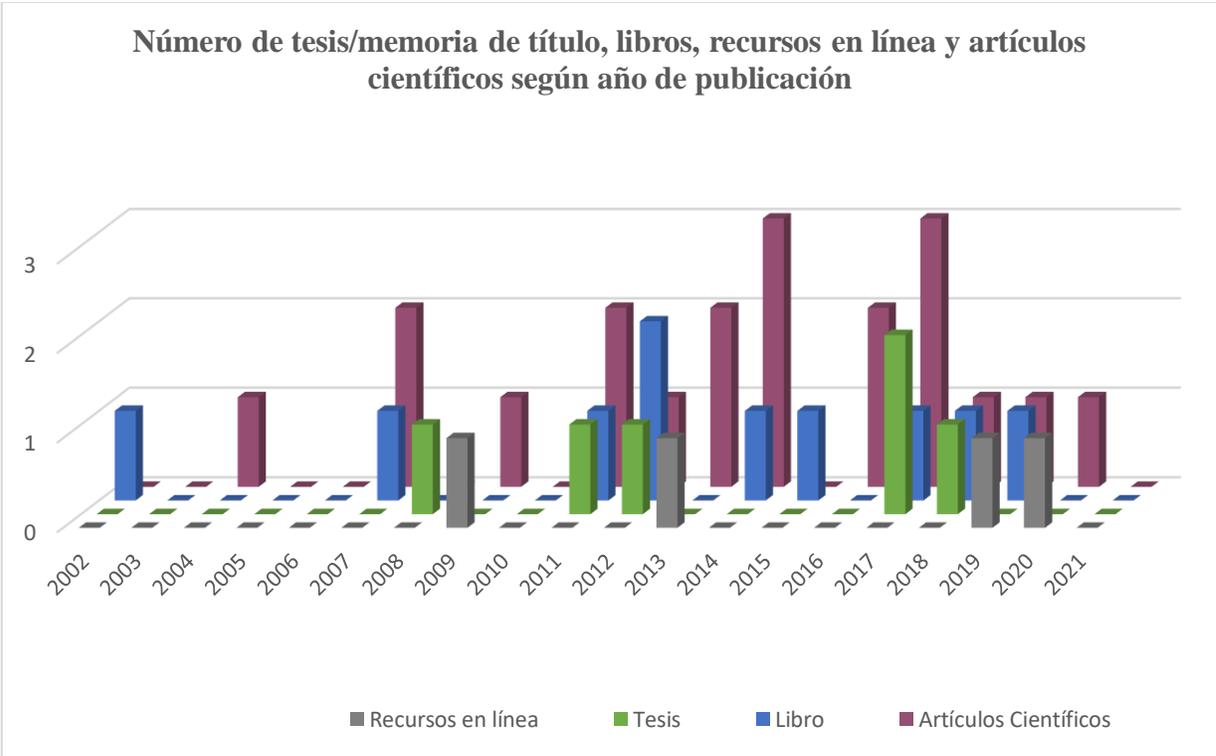


Figura 10. Número de tesis/memoria de título, libros, recursos en línea y artículos científicos según año de publicación.

Además, se valorizaron los artículos científicos en base a la escala de valoración denominada “Grado de diseño experimental”, la cual asigna un puntaje según la evidencia que posea la publicación, siendo el número I la evidencia más fuerte y el número V la evidencia más débil (Tabla 5).

Tabla 5. Grado de diseño experimental. Valoración de los artículos científicos

Grado de diseño experimental	Categorías de estudios de hepatitis infecciosa canina	Número de artículos científicos
I	Ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, controlados	4
II	Ensayo clínico prospectivo (grupo control)	4
III	Series de casos retrospectivos (n>10)	6
IV	Serie de casos retrospectivos (n<10)	4
V	Reporte de caso, de paciente único; opinión experta	3

(Universidad de Oxford, 2009)

El desglose de las publicaciones revisadas, correspondientes a libros, artículos científicos, tesis y/o memorias de título y recursos en línea utilizados, se presentan desde las Tablas 6 a la 9. Además, en el caso de los artículos científicos se incluyó el impacto que posee la revista donde fue publicado el estudio y la valoración según la escala modificada de la Universidad de Oxford.

Tabla 6. Libros utilizados, número de capítulos utilizados según libro y número de veces citados en la revisión bibliográfica.

Autor/Libro	N° de capítulos citados	N° de veces citados en la revisión bibliográfica
Avendaño <i>et al.</i> , 2018/ Virología Clínica	1	9
Bernaola y Luque, 2002/ Fisiopatología de las infecciones por Adenovirus	1	1
Buonavoglia <i>et al.</i> , 2012/ Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe	1	11
Côté, 2015/ Clinical veterinary advisor	1	11
Dubovi y Maclachlan, 2011/ Fenner's Veterinary Virology	1	5
Ettinger y Feldman, 2007/ Tratado de medicina interna veterinaria	1	1
Greene, 2012/ Infectious Diseases of the Dog and Cat	1	13
Kumar <i>et al.</i> , 2019/ Recent Advances in Animal Virology	1	8
Sykes, 2014/ Canine and Feline Infectious Diseases	1	8
Zachary, 2017/ Pathologic Basis of Veterinary Diseases	1	9

Tabla 7. Artículos Científicos utilizados y número de veces citados en la revisión bibliográfica.

Artículo Científico (Autor)	Revista Científica	Impacto de la Revista Científica	N° de veces citados en la revisión bibliográfica	Valoración de Oxford
Acar y Gur, 2009	Journal of the South African Veterinary Association	1.381	1	III
Ahmed,2011	Pakistan Veterinary Journal	1.314	7	V
An <i>et al.</i> ,2019	Frontiers in Microbiology	4.075	1	I
Atli <i>et al.</i> , 2013	The Scientific World Journal	2.113	3	III
Avizeh <i>et al.</i> , 2010	Iranian Journal of Veterinary Science and Technology	0.470	1	V
Batac <i>et al.</i> , 2017	Journal of Wildlife Diseases	1.351	1	III
Belsare <i>et al.</i> , 2014	Transboundary and Emerging Diseases	4.188	1	I
Bozzeta <i>et al.</i> , 2018	Veterinary Microbiology	3.296	1	I
Buonavoglia <i>et al.</i> ,2007	Research in Veterinary Science	1.894	1	IV
Buonavoglia <i>et al.</i> , 2016	Journal of Virological Methods.	1.741	1	I
Condezo y San Martín, 2017	PLoS Pathogens	6.825	1	I
Cho <i>et al.</i> , 2007	Veterinary Pathology.	2.220	2	IV
Choi <i>et al.</i> , 2014	Journal of Zoo Wildlife Medicine	0.770	2	IV
Deem <i>et al.</i> , 2004	Animal Conservation	3.647	1	II
Duarte <i>et al.</i> , 2014	Veterinarni Medicina	0.698	1	V
Hasegawa <i>et al.</i> , 2013	Veterinary Microbiology	3.291	1	IV
Hamann <i>et al.</i> , 2017	Journal of Veterinary Diagnostic Investigation	1.135	1	I

Lynch <i>et al.</i> , 2011	The Canadian Veterinary Journal	1.008	1	II
Marche <i>et al.</i> , 2012	The Canadian Veterinary Journal	1.008	2	V

Tabla 8. Tesis o Memoria de Título utilizadas y número de veces citados en la revisión bibliográfica

Autor/Tesis o Memoria de Título	N° de veces citados en la revisión bibliográfica
Colchao, 2018 (Tesis)	3
Conceição, 2011 (Tesis)	5
Esquivel, 2017 (Memoria de título)	5
Inkelmann, 2008 (Tesis)	4
Muñoz, 2012 (Memoria de título)	3
Walker, 2017 (Tesis)	11

Tabla 9. Recursos en línea y número de veces citado en la revisión bibliográfica

Autor/Recursos en línea	N° de veces citados en la revisión bibliográfica
Bobadilla <i>et al.</i> , s.f.	1
Creevy, 2013	3
Rubio, s.f.	1
Twedt, 2009	4
Webster <i>et al.</i> , 2019	6

Respecto al primer objetivo se realizó la Tabla 10, que resume las fuentes bibliográficas utilizadas y la cantidad de veces que fueron citadas tanto en la etiopatogenia como en los signos clínicos.

Tabla 10. Fuentes bibliográficas y cantidad de veces que fueron citadas en la etiopatogenia y signos clínicos.

Autor	Tipo de fuente bibliográfica	Nº de veces citados en la etiopatogenia y signos clínicos
Ahmed, 2011	Artículo Científico	1
Atli <i>et al.</i> , 2013	Artículo Científico	2
Avendaño <i>et al.</i> , 2018	Libro	9
Avizeh <i>et al.</i> , 2010	Artículo Científico	1
Bernaola y Luque, 2002	Libro	1
Buonavoglia <i>et al.</i> , 2012	Libro	11
Buonavoglia <i>et al.</i> , 2016	Artículo Científico	1
Colchao, 2018	Tesis	2
Condezo y San Martín, 2017	Artículo Científico	1
Conceição, 2011	Tesis	3
Côté, 2015	Libro	7
Creevy, 2013	Recurso en línea	2
Dubovi y Maclachlan, 2011	Libro	5
Ettinger y Feldman, 2007	Libro	1
Greene, 2012	Libro	10
Hamann <i>et al.</i> , 2017	Artículo Científico	1
Kumar <i>et al.</i> , 2019	Libro	8
Sykes, 2014	Libro	4
Walker, 2017	Tesis	5
Zachary, 2017	Libro	5

De acuerdo con lo escrito en la Tabla 10 podemos inferir que para el cumplimiento del primer objetivo se utilizaron 6 artículos científicos, 10 libros, 3 Tesis y 1 recurso en línea. El autor más

citado corresponde Buonavoglia *et al.*, 2012, seguido de Greene 2013 y Avendaño, 2019, respectivamente.

Dichos autores tuvieron una mayor incidencia en la información aportada sobre la etiopatogenia y signos clínicos, dado lo actual y relevante en la información que entregan sus escritos, además de basarse en fuentes bibliográficas confiables.

En relación con el segundo objetivo en la Tabla 11, se resumen los autores citados, la cantidad de veces que fueron citados en el diagnóstico, el tipo de diagnóstico que utilizaron en su estudio, si incluyeron tratamiento en su artículo, y de ser así, cuantas veces fueron citados en esta monografía.

Tabla 11. Historial de artículos científicos utilizados en los signos clínicos, diagnóstico y tratamiento de la patología

Artículo Científico (Autor)	Nº de veces citado en los signos clínicos	Diagnósticos	Tratamiento	Nº de veces citado en el tratamiento
Acar y Gur, 2009	0	ELISA	No	0
Ahmed, 2011	4	Necropsia	No	0
Atli <i>et al.</i> , 2013	2	ELISA y Aislamiento Viral	No	0
Avizeh <i>et al.</i> , 2010	1	Necropsia	Si	0
Buonavoglia <i>et al.</i> , 2007	0	Aislamiento viral y PCR	No	0
Buonavoglia <i>et al.</i> , 2016	1	PCR	No	0
Duarte <i>et al.</i> , 2014	0	PCR y necropsia	No	0
Hamann <i>et al.</i> , 2017	1	PCR en tiempo real	No	0

Marche <i>et al.</i> , 2012	0	Hemograma, Perfil bioquímico, Necropsia	Si	1
-----------------------------	---	--	----	---

Como se puede observar, los estudios se enfocan principalmente en el diagnóstico de la enfermedad y no así en su tratamiento; esto puede deberse al enfoque de estos estudios hacia la fauna silvestre, por lo que un tratamiento se vuelve impracticable; con esto además, podemos inferir que en el transcurso de los últimos 10 años, ha aumentado el impacto del AVC-1 en la fauna nativa, este incremento puede deberse al estrecho contacto entre cánidos domésticos y especies susceptibles al virus, ya sea por la urbanización o por una inefectiva tenencia responsable.

Por otra parte, debido a la poca consideración que se tiene de esta enfermedad es que, generalmente, se realizan estudios retrospectivos donde se diagnostica la HIC *post mortem*, por lo que un tratamiento es impracticable.

Con respecto al tercer objetivo en la Tabla 12, se presentan las fuentes bibliográficas que fueron utilizadas para generar la propuesta de protocolo diagnóstico y tratamiento, incluyendo el tipo de fuente bibliográfica, la cantidad de veces que fueron mencionados en el diagnóstico y tratamiento; además de la valoración según la escala de Oxford para los artículos científico.

Así, las fuentes bibliográficas más citadas en el diagnóstico fueron Ahmed, 2011 y Zachary, 2017, dado que aportan información relevante que no se encontraba en otros artículos científicos más recientes. En cuanto al tratamiento, las fuentes bibliográficas más citadas fueron Côté 2015 y Webster, 2019, dado la confiabilidad del escrito e importancia en cuanto a la información que aportaban.

Tabla 12. Bibliografía utilizada para la generación de una propuesta de protocolo diagnóstico y tratamiento.

Autor	Tipo de Fuente Bibliográfica	Veces citado en el diagnóstico	Veces citado en el tratamiento	Veces citados en la revisión bibliográfica	Valoración Oxford
Ahmed <i>et al.</i> , 2011	Artículo Científico	6	0	7	V
Atli <i>et al.</i> , 2013	Artículo Científico	1	0	3	III
Buonavoglia <i>et al.</i> , 2016	Artículo Científico	2	0	2	I
Buonavoglia <i>et al.</i> , 2012	Libro	4	1	11	-
Côté, 2015	Libro	0	6	11	-
Conceição, 2011	Tesis	2	0	3	-
Choi <i>et al.</i> , 2014	Artículo Científico	1	0	2	IV
Esquivel, 2017	Memoria de Título	0	1	5	-
Greene, 2012	Libro	4	1	13	-
Hamann <i>et al.</i> , 2017	Artículo Científico	4	0	4	I
Inkelmann, 2008	Tesis	2	0	4	-
Marche <i>et al.</i> , 2012	Artículo Científico	0	1	2	V
Sykes, 2014	Libro	5	1	8	-
Twedt, 2009	Recurso en línea	0	4	4	-
Walker, 2017	Tesis	3	1	11	-
Webster <i>et al.</i> , 2019	Recurso en línea	0	6	6	-
Zachary, 2017	Libro	6	0	8	-

Propuesta de protocolo diagnóstico en Chile

Actualmente en Chile los laboratorios comerciales no poseen pruebas específicas que sean capaces de diagnosticar AVC-1 *antemortem*, por lo que, el diagnóstico debe realizarse en base a la anamnesis, signos clínicos y alteraciones en pruebas diagnósticas disponibles como hemograma, perfil bioquímico, panel de coagulación, uroanálisis e histopatología hepática (Tabla 13).

Tabla 13. Alteraciones frecuentes generadas por AVC-1 en las pruebas diagnósticas disponibles en Chile (Elaboración propia).

Prueba diagnóstica	Alteración
Hemograma	Leucopenia (neutropenia y linfopenia) (durante el periodo febril) Posterior neutrofilia y linfocitosis durante la recuperación clínica Policitemia relativa por deshidratación Trombocitopenia
Perfil Bioquímico	Aumento Alanina Aminotransferasa (ALT) Aumento Aspartato Aminotransferasa (AST) Hiperbilirrubinemia Hipoglucemia
Panel de Coagulación	Aumento tiempo de protrombina (TP) Aumento tiempo de tromboplastina parcial (TTP) Aumento tiempo de coagulación activada (TCA)
Uroanálisis	Proteinuria Cilindros hialinos y granulares Bilirrubinuria
Histopatología hepática (Biopsia incisional)	Patrón de necrosis hepática centrolobulillar Infiltrado inflamatorio (neutrófilos y células mononucleares) dentro de las áreas hepáticas periportales Cuerpos de inclusión intranuclear en los hepatocitos (Inclusiones intranucleares redondas, y ocupan una gran parte del diámetro nuclear, generando que la cromatina sea desplazada a los bordes de la membrana nuclear. Este tipo de inclusión intranuclear se llama Cowdry tipo A) Ectasia de los sinusoides y fibrosis en casos de daño hepático crónico
PCR	Muestra (hisopados nasal, rectal, ocular, sanguíneo u orina) positiva a diagnóstico molecular.

Dado lo inespecífico que son estas pruebas, es que esta monografía plantea la utilización de una PCR convencional como parte de la propuesta de protocolo diagnóstico; ya que, corresponde a un examen sensible y específico que es capaz de diferenciar entre AVC-1 y AVC-2, gracias a su propiedad de amplificar segmentos específicos del virus.

Con el fin de desarrollar una PCR convencional, es que esta monografía propone el diseño de un par de *primers* a partir de la proteína “fibra” del AVC-1; ya que esta posee diferencias significativas en su secuencia genómica con la “fibra” del AVC-2. Esta diferencia se logró evidenciar gracias a la comparación realizada en el *software* CLUSTAL OMEGA, de las secuencias genómicas de ambos virus obtenidos en el *GenBank*. Entre ambas “fibras” existe un 20% de diferencia lo que permite generar un par de *primers* propio del AVC-1

Propuesta de protocolo tratamiento

Dependiendo del curso y la signología que presente el paciente se establecerá la terapia a utilizar; en el caso de la presentación sobreaguda y aguda, los objetivos del tratamiento y los medicamentos a utilizar se detallan en la Tabla 14 y Figura 11.

En el caso de la presentación crónica la propuesta de protocolo de tratamiento a utilizar se desarrolla en la Tabla 15 y Figura 12.

Tabla 14. Propuesta de protocolo de tratamiento para la presentación aguda de la Hepatitis Infecciosa Canina

Objetivo	Objetivo específico	Tratamiento
Restablecer el equilibrio hidroelectrolítico	Manejo de hipokalemia y/o hipocloremia	Ringer Lactato+ KCl
	Manejo de hipoglicemia	Solución hipertónica de glucosa 10% Bolos de Glucosa 30% (250-500mg/kg)
	Disminución del VGA (<20)	Transfusión sanguínea (En casos de CID añadir heparina al plasma + suplementar con Vit. K 0.625-1.25 mg/kg/12horas SC)
Manejo del dolor e inflamación	Manejo del dolor e inflamación en base a escala de Melbourne	AINES (Meloxicam 0.1 mg/kg/24 horas) + Opiodes (Tramadol 2 mg/kg/6horas)
Manejo de infecciones secundarias	Manejo de infecciones secundarias	Antibiótico de amplio espectro (Ampicilina 22mg/kg/8 horas)
Manejo de complicaciones secundarias	Emesis Complicaciones oculares (en base a test de Fluoresceína) Disminución del estrés oxidativo Hepatoencefalopatía -Control amonio en sangre -Control glicemia	Maropitant (1 mg/kg/24 horas) Atropina + Glucocorticoides oftálmicos N- acetilcisteína (70 mg/kg dosis única) Acidificantes de la orina (Ácido Ascórbico) Disminución del consumo de proteína dietario Lactulosa oral/ enemas Fluidoterapia
Alimentación asistida	Asegurar soporte nutricional	Sonda nasogástrica / Esofágica

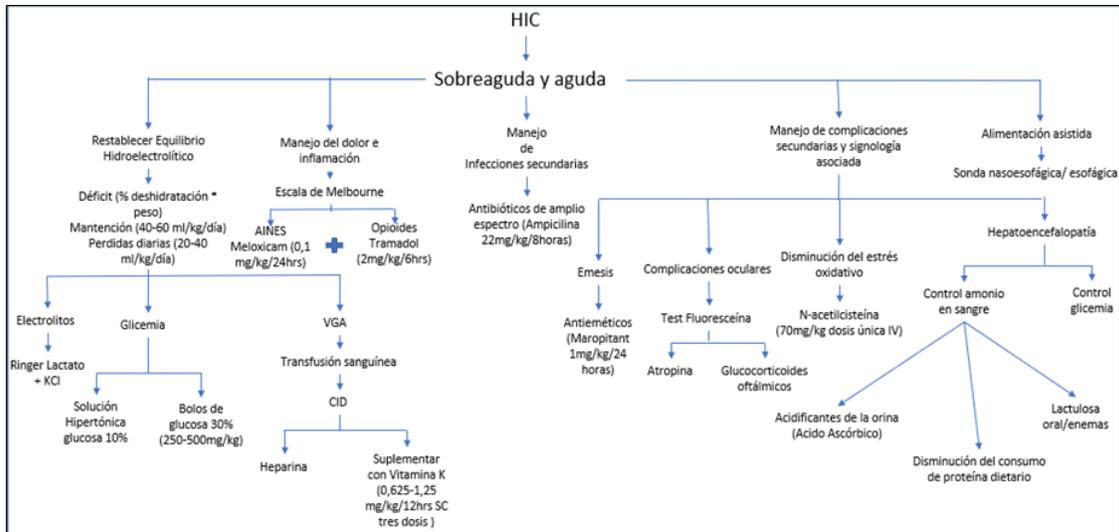


Figura 11. Propuesta de protocolo de tratamiento para la presentación aguda de la HIC (Elaboración propia).

Tabla 15. Propuesta de protocolo de tratamiento para la presentación crónica de HIC (Elaboración propia).

Objetivo	Tratamiento	Función
Manejo Nutricional	Alto Aporte de fibra (Añadir Psyllum a la dieta 5-15 ml c/24hrs) Alto aporte en carbohidratos y moderado de grasas	Efecto colerético y disminución de la absorción de amoníaco Asegurar una nutrición completa
Manejo Antiinflamatorio y soporte hepático general	Colchicina 0.03mg/kg/24hrs	Propiedades antiinflamatorias y anti fibróticas
	SAMe 20mg/kg/24hrs	Antiinflamatorias, antioxidantes y hepatoprotectoras
	Ácido Ursodesoxicólico 15mg/kg/24hrs	Efecto colerético, antiinflamatorio, anti fibróticos, inmunomodulador y antioxidante
	Silimarina 4-8mg/kg/12hrs	Antioxidante Hepatoprotector
	Vitamina E 10UI/kg/24hrs	Potente Antioxidante

Manejo de complicaciones secundarias	Espironolactona 1-2mg/kg/24hrs + Furosemida 0.5-1mg/kg/24hrs	Inducir diuresis en aquellos pacientes que presenten ascitis
	Lactulosa oral/enema 0.25-0.5ml/kg/8-12hrs	Disminución de la absorción de amoniaco en pacientes con hepatoencefalopatía
	Amoxicilina+Ac. Clavulánico 12.5mg/kg /12hrs	Manejo de contaminación bacteriana secundaria
	Proteína 2.1-2.5g de proteína/kg	Aporte restringido proteico en casos de hepatoencefalopatía
	Sucralfato 500-1 gr/8hrs ó Omeprazol 1mg/kg/24hrs	Tratamiento para úlceras gastrointestinales

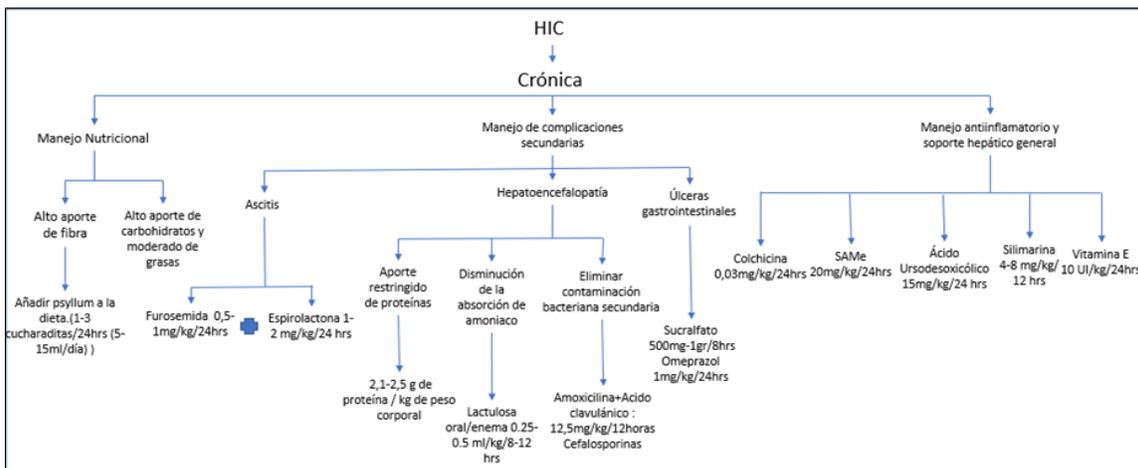


Figura 12. Propuesta de protocolo de tratamiento para presentación crónica de HIC (Elaboración propia)

DISCUSIÓN

A partir de la bibliografía recopilada en múltiples fuentes acerca de la Hepatitis Infecciosa Canina (HIC), podemos decir que existe un consenso a grandes rasgos acerca de las generalidades de esta enfermedad. Los autores revisados concuerdan en que corresponde a una enfermedad viral sistémica, altamente contagiosa y de distribución mundial, que afecta principalmente a miembros de la familia *Canidae* y *Ursidae*. No obstante, nuevas investigaciones de autores como Cho *et al.*, (2007), Hasegawa *et al.*, (2013), Choi *et al.*, (2014), Batac *et al.*, (2017), Hamman *et al.*, (2017), Bozzeta *et al.*, (2018) y Colchao (2018), han reportado la presencia de AVC-1 en familias como *Mustelidae* y *Procyonidae*; este nuevo hallazgo no fue mencionado por los otros autores consultados a excepción de Greene, (2012).

La forma de contagio y epidemiología fue ampliamente consensuada por los autores, sin embargo, no existe acuerdo acerca de la forma de inactivación del virus, Buonavoglia *et al.*, (2012), afirma que el virus es resistente a desinfectante como cloroformo, éter, ácido y formalina, y sensible a compuestos yodados, fenoles e hidróxido de sodio. Ettinger y Feldman, (2007), sólo hace mención que el virus es resistente a numerosos desinfectantes y sensible a amonio cuaternario, Kahn *et al.*, (2007), tampoco menciona los desinfectantes a los que es resistente, solo afirma que es sensible a hipoclorito de sodio al 3%. Tanto Sykes, (2014), como Walker, (2017), exponen que corresponde a un virus altamente resistente al medio ambiente pero no especifica a los compuestos a los cuales es resistente.

No se evidenciaron discrepancia en la taxonomía y estructura del AVC-1. Dubovi y Maclachlan, (2011), Avendaño *et al.*, (2018), y Kumar, (2019), se encargaron de describir en mayor profundidad la composición viral.

En cuanto a la etiopatogenia de esta enfermedad, la mayoría de los autores describe a grandes rasgos el ciclo viral basándose principalmente en el modelo humano. Investigadores como Avendaño (2018) y Kumar *et al.*, (2019), argumentan la existencia de una similitud entre miembros de la familia *Adenoviridae* y particularmente del género *Mastadenovirus*. Sin embargo, cabe destacar la necesidad de realizar nuevos estudios para corroborar que el prototipo humano sirva como modelo para describir la etiopatogenia en los cánidos.

Existen discrepancias en cuanto a las formas de presentación del AVC-1; Greene, (2012), Atli *et al.*, (2013), Sykes, (2014) y Côté, (2015), describen tres tipos de presentación de esta enfermedad; sobreaguda, aguda y crónica, a diferencia de autores como Ettinger y Feldman, (2007), y Walker, (2017), que mencionan sólo la presentación aguda y sobreaguda; esta diferencia puede deberse a la baja incidencia de la presentación crónica o a la dificultad en su diagnóstico. Existió un acuerdo unánime en cuanto a la signología variable, inespecífica e individual del AVC-1, se destacaron signos como fiebre bifásica, decaimiento, anorexia y letargo. Algunos autores describieron otros signos clínicos no excluyentes dentro de la presentación aguda de la enfermedad. Greene, (2012), por ejemplo, fue uno de los que otorgó mayor relevancia a los signos neurológicos, destacando que, en ocasiones, pacientes sólo presentaban este tipo de afección en la infección con AVC-1. A diferencia de otros autores como Atli *et al.*, (2013) y Côté, (2015), que no nombraron este tipo de signología en sus escritos.

En el caso de los signos respiratorios, sólo Greene, (2012) y Sykes, (2014), mencionaron la capacidad del virus para generar signos como tos, descarga nasal, ruidos agregados a la auscultación pulmonar y bronconeumonía; otros autores como Lynch *et al.*, (2011), Atli *et al.*, (2013), Côté, (2015), asociaron este tipo de cuadro a contaminación concomitante con AVC-2. Los signos oculares como es el denominado “ojo azul” fue ampliamente descrito entre los autores, existe un consenso en cuanto al bajo porcentaje en su presentación. Además, investigadores como Acar y Gur, (2009), Greene, (2012), Atli *et al.*, (2013), y Sykes, (2014), mencionaron otros signos oculares como conjuntivitis, blefaroespamos, fotofobia, uveítis anterior y descarga ocular serosa.

A pesar de que algunos autores describen la presentación de edema subcutáneo de la cabeza, cuello, miembros anteriores y miembros posteriores, la patogénesis de este signo no se ha descrito profundamente, siendo posible que el edema sea causa del daño endotelial viral o de la disminución en la presión oncótica, producto de una baja en la albúmina circulante. La determinación en la patogénesis de este signo sería relevante a la hora de generar un tratamiento para esta patología.

En relación a los signos gastrointestinales, existió un total acuerdo en la presentación de vómitos y diarreas en la forma aguda de esta enfermedad. Además, basándose en esta signología, mencionan al parvovirus y al virus del distemper como principales diagnósticos diferenciales de esta patología, en cachorros que poseían un esquema de vacunación cuestionable.

Los signos ligados a la alteración en la coagulación fueron ampliamente descritos tanto en la presentación sobreaguda como aguda de la enfermedad; se relacionaba principalmente con el daño directo al endotelio que provoca el AVC-1. Los signos que más se describieron fueron petequias, equimosis, epistaxis y coagulación intravascular diseminada.

En cuanto a la presentación de ictericia como parte de la signología aguda de la enfermedad; autores como Ettinger y Feldman, (2007), Inkelmann, (2008), y Sykes, (2014), afirman que este signo es poco frecuente a pesar de la necrosis hepática resultante de esta patología y que, es posible su desarrollo en caso de que el individuo sobreviva a la hepatitis aguda. Sin embargo, Marche, (2012), y Duarte *et al.*, (2014), mencionan a la ictericia como un signo común dentro de la presentación de esta enfermedad. Por otra parte, autores como Conceição, (2011) y Côté, (2015), no hicieron alusión de este signo en la presentación de esta patología.

Como se mencionó anteriormente la presentación crónica, no fue considerada por todos los autores y la signología clínica descrita fue bastante vaga; investigadores como Greene, (2012), Atli *et al.*, (2013), Sykes, (2014) y Côté, (2015), mencionaron nefritis intersticial, conjuntivitis, fotofobia y hepatitis activa crónica, dentro de los signos que se pueden observar sin profundizar mayormente en su frecuencia ni su patogénesis.

En cuanto al diagnóstico de la HIC, a pesar de que actualmente a nivel mundial se están generando nuevos métodos para detectar el AVC-1 como la PCR en tiempo real, en Chile aún no se han incorporado técnicas específicas para detectar el virus en los individuos; por lo que el diagnóstico se debe realizar en base a las alteraciones encontradas en las pruebas disponibles, como es el hemograma, perfil bioquímico, uroanálisis, panel de coagulación y en caso de que el estado general del paciente lo permita, histopatología de hígado. Respecto a las alteraciones en el hemograma, los autores estuvieron de acuerdo con que el cuadro iniciaba con una leucopenia

(neutropenia y linfopenia), que generalmente persiste durante todo el periodo febril, seguido de una neutrofilia y linfocitosis durante la recuperación clínica. Además de observarse aumento en el número de eritrocitos nucleados. En el perfil bioquímico, los investigadores concuerdan que existen incrementos variables en la actividad sérica de las enzimas Alanina Aminotransferasa (ALT), y Aspartato Aminotransferasa (AST), dependiendo de la gravedad de la lesión hepática; además de una hiperbilirrubinemia si el paciente sobrevive a la necrosis hepática fulminante. Buonavoglia *et al.*, (2012), menciona la hipoglucemia como signo de complicación grave que se puede observar en el perfil bioquímico; sin embargo, otros autores como Bobadilla *et al.*, (s.f.), Avizeh *et al.*, (2010), Ahmed *et al.*, (2011), no le dieron importancia a este signo clínico.

Respecto al uroanálisis, existió un consenso en que se producía proteinuria producto del daño endotelial generado por el AVC-1 en los glomérulos, además de ir acompañado con cilindros hialinos y granulares; Buonavoglia *et al.*, (2012), menciona la posibilidad de observar bilirrubinuria como indicador temprano de hiperbilirrubinemia, sin embargo, otros autores como Conceição, (2011) y Colchao, (2018), no dieron mayor importancia al uroanálisis como método complementario para diagnosticar la enfermedad, y se centraron en técnicas diagnósticas específicas para AVC-1 como la PCR.

En relación a las pruebas de coagulación; los autores citados concordaron que existe una alta probabilidad de que presenten anormalidades, debido a las alteraciones vasculares que genera el AVC-1, entre ellas, la prolongación del tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP), y tiempo de coagulación activada (TCA). Buonavoglia *et al.*, (2012), afirma que el tiempo de coagulación se encuentra correlacionado directamente con la gravedad de la enfermedad; esta correlación no fue mencionada por ningún otro investigador.

Los principales autores en los cuales se basaron la descripción de los hallazgos histológicos fueron Inkelmann, (2008), Ahmed *et al.*, (2011), Buonavoglia *et al.*, (2012), Sykes, (2014), Walker, (2017) y Zachary, (2017), ya que, realizaban una descripción detallada de la patología y proporcionaban información actualizada de los resultados de la biopsia hepática.

Existió un consenso en cuanto a la variación de los hallazgos histológicos según el curso clínico de la enfermedad, sin embargo, en la mayoría de los casos se podría observar un patrón de necrosis hepática centrolobulillar, además de un infiltrado inflamatorio (neutrófilos y células mononucleares dentro de las áreas hepáticas periportales), y cuerpos de inclusión intranuclear en los hepatocitos. La descripción de ectasia de los sinusoides y fibrosis en casos de daño hepático crónico fue descrita solamente por Buonavoglia *et al.*, (2012) y Sykes, (2014); los demás autores no mencionaron este cambio histológico. Ahmed *et al.*, (2011), mencionan la relación entre la aparición de ictericia y el grado de daño hepático; los casos que se presentaron con ictericia, se identificó histológicamente una necrosis de hepatocitos más grave y generalizada. No obstante, existen autores como Inkelmann, (2008), y Sykes, (2014), que mencionan que la ictericia puede no estar presente en los hallazgos clínicos, y que correspondería a un signo secundario de la HIC en su presentación crónica.

Todos los autores consultados concluyeron que los cuerpos de inclusión intranuclear que se encuentran en los hepatocitos, células de *Kupffer*, y las células endoteliales vasculares hepáticas, corresponden a uno de los hallazgos más característicos en el análisis histopatológico, no obstante, solo Inkelmann, (2008), y Walker, (2017), describieron este tipo de inclusión intranuclear como *Cowdry* tipo A.

En cuanto al diagnóstico molecular, existe un consenso en el uso de la PCR como principal método sensible y específico para detectar AVC-1. En el último tiempo autores como Buonavoglia *et al.*, (2016) y Hamann *et al.*, (2017), han perfeccionado esta técnica para la detección aún más rápida, específica y sensible del virus mediante el desarrollo de PCR en tiempo real. Sin embargo, actualmente en Chile no se encuentran disponibles en los laboratorios comerciales. Es por esto que en esta monografía se propone el uso de *primers* a partir de la proteína “fibra” para el desarrollo de una PCR convencional que permita diferenciar entre AVC-1 y AVC-2.

La bibliografía mayoritaria en la cual se basó esta monografía, para formular el protocolo de tratamiento fueron Twedt, (2009), Buonavoglia *et al.*, (2012), Greene, (2012), Sykes, (2014), Côté, (2015), Esquivel, (2017), Walker, (2017), Zachary, (2017), y Webster *et al.*, (2019). Dichos

investigadores basaron su escrito en la presentación aguda de la enfermedad, dando como argumento la mayor prevalencia de ésta.

Respecto a los objetivos del tratamiento, en muchos casos no fueron explicitados por los autores, sino que, fueron inferidos según el medicamento y la justificación correspondiente. En su mayoría como primer punto, exponían la importancia de la fluidoterapia, y concordaban en el uso de suero *Ringer Lactato* para cumplir esta meta; y dependiendo de las alteraciones individuales del paciente utilizar suero glucosado, hemoderivados o añadir electrolitos como infusión. En el caso de los pacientes que presentaban CID, Sykes, (2014), Côté, (2015) y Walker, (2017), estaban de acuerdo en añadir heparina al plasma, sin embargo, esta información no fue mencionada por los demás autores. Esquivel, (2017), además, menciona que existe una contraindicación a la hora de realizar una transfusión, en el caso de que el paciente se encuentre cursando con una hepatoencefalopatía, argumentando que podría empeorar su estado neurológico, puesto que la sangre contiene una gran cantidad de proteínas, y en ocasiones, cantidades sustanciales de amoníaco; a pesar que esta recomendación no se encontró en otra publicaciones de HIC, hepatitis aguda o crónica, solo se ha descrito en publicaciones de medicina humana.

El uso de antibióticos en la presentación aguda es ampliamente aceptado. Greene, (2012) y Côté, (2015), recomiendan el uso de antibióticos orales no absorbibles como la Neomicina, con el fin de controlar la producción de amonio generado por las bacterias intestinales. Buonavoglia *et al.*, (2012), Sykes, (2014), y Walker, (2017), mencionan el uso de antibióticos orales no absorbibles en combinación con los de uso parenteral, en casos de pacientes con mayor compromiso sistémico, que tengan un potencial de generar traslocación bacteriana.

En la presentación aguda de la enfermedad, existe consenso respecto al no uso de corticoides, ya que al ser una patología de origen viral el uso de AIEs puede generar inmunosupresión del paciente, causando una exacerbación del cuadro clínico. Buonavoglia *et al.*, (2012), y Zachary, (2017), recomiendan el uso de opioides en combinación de AINES para manejar el dolor y la inflamación. Este punto no fue considerado por Greene, (2012), Sykes, (2014) y Côté, (2015), en su protocolo de tratamiento obviando el uso de analgésicos y antiinflamatorios.

El uso de lactulosa vía oral o enema, en caso de una hepatoencefalopatía es ampliamente aceptado y recomendado por los autores, recalcando sus múltiples beneficios como el retardo en la absorción de amoniaco y alivio de la estasis intestinal. Respecto a la corrección de la hipokalemia, con el fin de disminuir la reabsorción de amoniaco en el túbulo renal, solo fue mencionado por Greene, (2012), ya que otros autores como Buonavoglia *et al.*, (2012), Sykes, (2014) y Côté, (2015), no especificaban en las ventajas de la corrección de cada electrolito, solo sugerían la normalización de sus valores. El uso del ácido ascórbico como acidificante de la orina con el fin de disminuir la reabsorción de amoniaco por el riñón, fue propuesta solo por Greene, (2012), y no fue mencionada por otros autores.

La importancia de la alimentación asistida ya sea por sonda nasogástrica o parenteral fue un consenso, no obstante, existió una discrepancia en cuanto a la necesidad de restringir proteínas en la dieta. Algunos investigadores como Sykes, (2014) y Esquivel, (2017), argumentan que, esta medida es necesaria con el fin de evitar que la degradación proteica produzca una mayor cantidad de amonio, empeorando así el cuadro clínico; por otra parte, Twedt, (2009), y Webster *et al.*, (2019), proponen que una disminución proteica traería beneficios solo en el caso de una encefalopatía hepática.

El uso de corticoides tópicos para abordar las patologías oculares fue un tema controversial. Sykes, (2014), avalaba su uso en caso de comprobar que no existe ulceración corneal. A diferencia de Walker, (2017), quien afirmaba que su uso puede resultar en la supresión de la respuesta inmunitaria ocular y un aumento de la proliferación viral, pudiendo llevar a daño ocular y ceguera.

Greene, (2012), y Côté, (2015), fueron los autores que dieron mayor énfasis a la presentación crónica de la HIC. Investigadores como Ettinger y Feldman, (2007), Buonavoglia *et al.*, (2012) y Walker, (2017), no mencionaron la forma crónica dentro de sus escritos. En esta revisión bibliográfica también se añadieron los artículos de Twedt, (2009) y Webster *et al.*, (2019), quienes proponían un protocolo de tratamiento estándar para la hepatitis crónica.

Twedt, (2009), y Webster *et al.*, (2019), proponían como principales objetivos asegurar un aporte nutricional adecuado, manejo antiinflamatorio, proveer de un soporte hepático general y manejo de las complicaciones secundarias.

Respecto al soporte nutricional, ambos convenían en restringir el aporte dietario de proteínas solo en el caso de aquellos pacientes que presentaran signos de hepatoencefalopatía, de lo contrario, mantener el aporte dietario entre 17-22% de kcal digeribles en la dieta. Solo Esquivel, (2017), menciona disminuir el aporte dietario de proteína en todos los casos. Esta opinión no se tomó en consideración, ya que, estudios recientes han demostrado que el aporte nutricional proteico es de suma importancia tanto en una hepatitis crónica como aguda.

Twedt, (2009), Côté, (2015), y Webster *et al.*, (2019), coinciden en el uso de la fibra en el manejo nutricional de esta patología, afirmando que promueve la eliminación de ácidos biliares en el tracto intestinal además de, ser capaz de alterar la captación intestinal de amoníaco. Proporcionando así un enfoque nutricional lógico a largo plazo. Tanto Greene, (2012), como Esquivel, (2017), no mencionaron el uso de fibra para el manejo de HIC crónica.

El uso de corticoides es controversial, Webster *et al.*, (2019), comparo artículos científicos que utilizaban prednisona para el manejo antiinflamatorio de esta patología, menciona la existencia de un sesgo en la mayoría de estas publicaciones; ya sea por falta de un grupo control, nulo o precario seguimiento de los casos clínicos, falta de estandarización de las dosis, nula diversidad de razas, entre otros. Por lo que aún, no existen estudios fiables acerca del beneficio real de este medicamento; a pesar de esto Twedt, (2009) y Webster *et al.*, (2019), señalan que, según la experiencia de clínicos se obtienen buenos resultados con este fármaco; la mayoría además proponían comenzar con una terapia con corticoides y terminar con inmunomoduladores como azatioprina o ciclosporina A.

A pesar de que todos los autores consultados concuerdan en que el uso de antiinflamatorios, antifibróticos y antioxidantes como la Colchicina, Silimarina, Ácido ursodesoxicólico y Vitamina E, entregan un beneficio empírico en el tratamiento de la hepatitis crónica; también se encuentran de acuerdo en la falta de estudios estandarizados que demuestren las ventajas de

añadir estos fármacos en el protocolo de tratamiento. Sin embargo, sobre la base de su perfil de seguridad, su amplio estudio preclínico y su utilidad investigada en las enfermedades hepáticas humanas, estos agentes se utilizan de forma rutinaria como tratamiento complementario.

En el caso de la encefalopatía hepática, existe un consenso en la restricción dietaria de proteínas y en la utilización de enemas, para disminuir la producción de amoníaco en el intestino. En cuanto al uso de antibióticos Twedt, (2009), y Webster *et al.*, (2019), afirman que son necesario en caso de comprobar una infección bacteriana secundaria en la HIC crónica, tanto Greene, (2012) como Côté, (2015), no mencionan el uso de antibióticos en la terapia.

Respecto a las úlceras gastrointestinales como complicación secundaria a la HIC, no existe un consenso en cuanto al medicamento de elección. Webster *et al.*, (2019), propone el uso famotidina, sucralfato y omeprazol para su resolución. Twedt, (2009), plantea el uso de ranitidina y sucralfato. En el caso de Greene, (2012) y Côté, (2015), esta complicación no fue mencionada. La terapia para la ascitis expuesta tanto por Twedt, (2009), como por Webster *et al.*, (2019), se compone de diuréticos, dieta restringida de sodio y paracentesis; no obstante, existe un desacuerdo en el fármaco de primera elección, Webster *et al.*, (2019), propone la espironolactona como medicamento de primera elección, y Twedt, (2009), plantea el uso de la furosemida y en una segunda instancia la espironolactona. Los demás autores, no plantean a la ascitis como una complicación frecuente o relevante en el tratamiento de la HIC, en su presentación crónica. En el presente trabajo, se generó una propuesta de protocolo de tratamiento tanto para la presentación aguda como crónica; optando por los escritos que se basan en una evidencia más fuerte, eran revisados por un comité editorial, poseían mayor confiabilidad de sus fuentes y eran más actuales.

En cuanto a la prevención existe un consenso respecto al uso de la vacuna de virus vivo modificado a partir del AVC-2. La WSAVA propuso un programa básico de inoculación que incluye tres dosis iniciales a la 8^o semana, 12^o semana y 16^o semana y una revacunación anual. Todos los autores consultados en este escrito estuvieron de acuerdo con el protocolo propuesto por esta organización, además, de afirmar que la vacunación constituye la mejor forma de prevención de la HIC.

CONCLUSIONES

Teniendo en consideración las fuentes bibliográficas consultadas y el análisis crítico de estas, se puede concluir lo siguiente:

- A pesar de la acotada información acerca de la fisiopatología del AVC-1, se logró extrapolar el mecanismo de acción a partir del modelo humano debido a las similitudes entre miembros del género *Mastadenovirus*. Sin embargo, se advierte la necesidad de realizar estudios que aborden la patogénesis viral y consecuente signología clínica en el modelo canino, con el fin de dar paso a posibles terapias antivirales específicas.
- El análisis de los casos en los últimos años evidencia una similitud en la signología clínica generada por el AVC-1 tanto en la fauna doméstica como silvestre; por lo que el control y prevención de esta enfermedad en los cánidos domésticos se vuelve fundamental para evitar la diseminación a la fauna nativa. Se requieren estudios actuales que determinen la prevalencia de este virus en la población de cánidos y de esta forma investigar acerca de su impacto tanto en cánidos domésticos como silvestres.
- En relación a las pruebas diagnósticas reportadas en los últimos años, se puede concluir que el diagnóstico molecular corresponde al método *antemortem* con mayor sensibilidad y especificidad.
- Dado que en Chile no se encuentran disponibles métodos diagnósticos específico para AVC-1, este trabajo propone un protocolo diagnóstico basado en la anamnesis, signología clínica y pruebas de laboratorio disponibles, que permitirán una aproximación diagnóstica *antemortem*. No obstante, además se propone la elaboración de una PCR convencional con la capacidad para diferenciar AVC-1 y AVC-2 en base a una proteína viral específica, que facilitaría el diagnóstico en la práctica clínica.
- Respecto a los resultados de los distintos protocolos de tratamiento, cabe destacar la relevancia de realizar nuevos estudios que apunten a tratamientos antivirales específicos, ya que actualmente el tratamiento es sintomático.

- Pese a que existen diferencias entre los autores al momento de realizar un protocolo, ya sea para la presentación aguda o crónica de la enfermedad, en este estudio, se logró proponer un protocolo de tratamiento que se basa en la información con la evidencia más contundente.

BIBLIOGRAFÍA

ACAR, A.; GUR, S. 2009. A retrospective investigation of canine adenovirus (CAV) infection in adult dogs in Turkey. *Journal of the South African Veterinary Association*. 80(2): 84-86

AHMED, I.; ASLAM, A.; CHEEMA, A.; MUSTAFA, G. 2011. Peracute Infectious Canine Hepatitis. *Pakistan Veterinary Journal*. 32(2): 277-279.

AN, T.; CAI, X.; DUAN, G.; GE, J.; LI, X.; SUN, M.; YANG, K.; WANG, S.; WEN, Y. 2019. Development of an Immunochromatographic Strip for Rapid Detection of Canine Adenovirus. *Frontiers in Microbiology*. 10: 2882-2882.

ATLI, K.; AVCI, O.; BULUT, O.; DIK, I.; HASIRCIOGLU, S.; KALE, M.; MAMAK, N.; SIMSEK, A.; YAPICI, O.; YAVRU, S. 2013. The Serological and Virological Investigation of Canine Adenovirus Infection on the Dogs. [en línea] *The Scientific World Journal*, 24 septiembre 2013 <<https://www.hindawi.com/journals/tswj/2013/587024/>> [consulta 22-05-2020]

AVENDAÑO, L.; FERRES, M.; LUCHSINGER, V.; SPENCER, E. 2018. Infecciones virales respiratorias. **In:** *Virología Clínica*. 2ª Ed. Mediterráneo. Santiago, Chile. pp. 143-146.

AVIZEH, R.; ESMAILZADEH, S.; MOSALLANEJAD, B. 2010. A Diarrhoeic Dog with Clinical and Histopathologic Signs of ICH (Infectious Canine Hepatitis). *Iranian Journal of Veterinary Science and Technology*. 2(2): 213-218.

BATAC, F.; DELWART, E.; DENG, X.; DODD, E.; LI, L.; MILLER, M.; NG, T.; SIQUIERA, J. 2017. Endemic infection of stranded southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*) with novel Parvovirus, Polyomavirus, Adenovirus. *Journal of Wildlife Diseases* 53(3): 532-542

BELSARE, A.; GOMPPER, M.; VANAK, A. 2014. Epidemiology of viral pathogens of free-ranging dogs and indian foxes in a human-dominated landscape in Central India. *Transboundary and Emerging Diseases*. 61: 78-86.

BERNAOLA, G.; LUQUE, W. 2002. Fisiopatología de las infecciones por Adenovirus. *Paediatrica* 4(2): 41-47.

BOBADILLA, D.; HERRERA, E.; MORALES, J. s.f. Hepatitis Infecciosa Canina [en línea] <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/103637/secme-18480_1.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [consulta 27-05-2020]. 32pp.

BOZZETA, E.; BUONAVOGLIA, C.; DECARO, N.; DOWGIER, G.; LAHOREAU, J.; LANAVE, G.; LOSURDO, M.; LUCENTE, M.; MARTELLA, V.; VARELLO, K.; VENTRIGLIA, G. 2018. Sequential circulation of canine adenoviruses 1 and 2 in captive wild carnivores. *Veterinary Microbiology*. 221: 67-73.

BUONAVOGLIA, C.; BUONAVOGLIA, D.; CAMPOLO, M.; COLAIANNI, L.; DECARO, N.; ELIA, G.; LORUSSO, A.; MARI, V. 2007. Infectious canine hepatitis: an “old” disease reemerging in Italy. *Research in Veterinary Science*. 83(2): 269-273.

BUONAVOGLIA, C.; CIRONEA, F.; COLAIANNI, M.; DECARO, N.; DOWGIER, G.; LAROCCA, V.; LOSURDO, M.; LUCENTE, M.; MARI, V.; MARTELLA, V. 2016. A duplex real-time PCR assay based on TaqMan technology for simultaneous detection and differentiation of canine adenovirus types 1 and 2. *Journal of Virological Methods*. 234: 1-6.

BUONAVOGLIA, C.; DECARO, N.; DUFF, J.; EATWELL, K.; ERDÉLYI, K. 2012. Adenovirus infections. **In** Duff, J.; Gavier-Widen, D.; Meredith, A (Eds). *Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK. pp.210-218.

CHO, H., KURKURE, N.; LEE, M.; PARK, N. 2007. Canine Adenovirus Type 1 infection of a Eurasian River Otter (*Lutra lutra*). *Veterinary Pathology*. 44(4): 536-539.

CHOI, J.; KIM, Y.; LEE, H.; LEE, K.; LEE, M.; OEM, J. 2014. Canine adenovirus type 1 in a fennec fox (*Vulpes zerda*). *Journal of Zoo Wildlife Medicine* 45(4): 947-950.

CLUSTAL OMEGA. Multiple Sequence Alignment. 2021. Disponible en: <https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>

COLCHAO, P. 2018. Frecuencia de anticuerpos de Adenovirus Canino en canes domésticos de la Comunidad Nativa Ese'Eja de Infierno, Madre de Dios. Tesis Médico Veterinario Zootecnista. Universidad Peruana Cayetano Heredia Fac. Medicina Veterinaria y Zootecnista. Lima, Perú. 27 pp.

CONCEIÇÃO, E. 2011. Avaliação patológica de doenças hepáticas infecciosas em cães. Tese Doutor em Ciências Veterinárias na área de concentração em Cirurgia, Morfologia e Patologia animal. Porto Alegre, Brasil. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 86 pp.

CONDEZO, G.; SAN MARTIN, C. 2017. Localization of adenovirus morphogenesis players, together with visualization of assembly intermediates and failed products, favor a model where assembly and packaging occur concurrently at the periphery of the replication center. PLoS Pathogens 13(4) s.p.

CÔTÉ, E. 2015. Diseases and disorders. **In:** Clinical veterinary advisor: Dogs and cats. 3° ed. Elsevier. St Louis, USA. pp. 472-473.

CREEVY, K. 2013. Overview of Infectious Canine Hepatitis. [en línea]. <<https://www.merckvetmanual.com/generalized-conditions/infectious-canine-hepatitis/overview-of-infectious-canine-hepatitis>> [consulta 29-05-2020].

DAY, M.; HORZINEK, M.; SCHULTZ, D.; SQUIRES, R. 2016. Directrices para la vacunación en perros y gatos. Journal of small animal Practice. 56 pp.

DEEM, S.; DUBOVI, E.; FIORELLO, C.; GOMPPER, M. 2004. Seroprevalence of pathogens in domestic carnivores on the border of Madidi National Park, Bolivia. Animal Conservation, 7 (1): 45-54.

DUARTE, M.; FEVEREIRO, M.; HENRIQUES, A.; LIMA, C.; LUIS, T.; MENDES, F.; MONTEIRO, M.; NEVES, R.; OCHOA, C.; RAMOS, F. 2014. Fatal canine adenovirus type 1 acute infection in a Yorkshire Terrier puppy in Portugal: a case report. *Veterinari Medicina*, 59(4): 210-220.

DUBOVI, E.; MACLACHLAN, J. 2011. Adenoviridae. **In:** Fenner's Veterinary Virology. 4^o ed. Elsevier. St. Louis, Missouri, USA. pp. 203-207.

ESQUIVEL, A. 2017. Hepatitis Infecciosa Canina. Memoria de Título Médico Veterinario Zootecnista. Torreón, México. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, Unidad Laguna. División Regional de Ciencia Animal. 59 pp.

ETTINGER, S.; FELDMAN, E. 2007. Enfermedades Infecciosas **In:** Tratado de medicina interna veterinaria: Enfermedades del perro y el gato. 6a. ed. Elsevier. Madrid, España. pp. 648-649.

GONZALEZ, H. 1977. Histopathological diagnosis of infectious canine hepatitis in Valdivia [Chile]. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 9 (2):144-145.

GREENE, C. 2012. Infectious Canine Hepatitis and Canine Acidophil cell Hepatitis. **In:** Infectious Diseases of the Dog and Cat. 4^oed. Elsevier Health Sciences. St. Louis, USA. pp. 42-48.

HAMANN, H.; HECHINGER, S.; SCHEFFOLD, S.; ZSCHÖCK M. 2017. Detection of canine adenovirus 1 in red foxes (*Vulpes vulpes*) and raccoons (*Procyon lotor*) in Germany with a TaqMan real-time PCR assay. *Journal Veterinary Diagnostic Investigation*. 29 (5): 741-746.

HASEGAWA, K.; INOSHIMA, Y.; ISHIGURO, N.; KASAMATSU, M.; MURAKAMI, T. 2013. An outbreak of lethal adenovirus infection among different otariid species. *Veterinary Microbiology*. 165: 455–459.

INKELMANN, M. 2008. Epidemiologia, sinais clínicos, lesões macro e microscópicas, e imunohistoquímica da hepatite infecciosa canina. Dissertação de Mestrado Mestre em Medicina Veterinária. Santa Maria, Brasil. Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Rurais. 41 pp.

KUMAR, R.; PAL, M.; SINGH, Y. 2019. Animal Adenoviruses **In:** Recent Advances in Animal Virology. Springer. Downtown Core, Singapore. pp. 3-11.

LYNCH, J.; MARUO, T.; NAMIKAWA, K.; ORITO, K. SAHARA, H.; TAGUCHI, M. 2011. Antibody titers for canine parvovirus type-2, canine distemper virus, and canine adenovirus type-1 in adult household dogs The Canadian Veterinary Journal. 52(9): 983-986.

MARCHE, C.; SIMKO, E.; WONG, V. 2012. Infectious canine hepatitis associated with prednisone treatment. The Canadian Veterinary Journal. 53(11): 1219-1221.

MUÑOZ, A. 2012. Asociación de actitudes de tenencia responsable con la caracterización sanitaria de perros atendidos en el hospital veterinario de la Universidad Austral de Chile. Memoria de Título Médico Veterinario. Valdivia, Chile. U. Austral, Fac. Ciencias Veterinarias. 32pp.

RUBIO, Y. 2015. Adenovirus [en línea] <<https://es.slideshare.net/paopao2012/adenovirus-47430809>> [consulta 27-05-2020]. 31pp.

SYKES, J. 2014. Infectious Canine Hepatitis. **In:** Canine and Feline Infectious Diseases. Elsevier. St. Louis, USA. pp. 182-187.

TWEDT, D. 2009. Treatment of liver disease. **In:** Atlantic Coast Veterinary Conference. New Jersey, USA. 13 noviembre 2009 pp. 110-115.

UNIVERSIDAD DE OXFORD. CENTRO DE MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA. 2009. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. [en

línea] <<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>> [consulta: 27-04-2021]

WALKER, D. 2017. Epidemiology and pathogenesis of canine adenovirus type 1 in red foxes (*Vulpes vulpes*). Thesis presented for the degree of Doctor of Philosophy. Edimburgo, Escocia. Royal (Dick) School of Veterinary Studies and The Roslin Institute The University of Edinburgh. 320 pp.

WEBSTER, C.; CENTER, S.; CULLEN, J. 2019. ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33: 1173–1200.

ZACHARY, J. 2017. Chapter 8 Hepatobiliary System and Exocrine Pancreas **In**: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6° ed. Elsevier. St Louis USA. pp. 412-470.