



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

MONOGRAFÍA

**PARVOVIROSIS CANINA: ACTUALIZACIÓN DE LAS
ESTRATEGIAS PARA UNA INMUNIZACIÓN EFECTIVA**

JAVIERA SOFÍA MARÍN CARRASCO

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico
Veterinario

Departamento de Ciencias
Clínicas

PROFESOR GUÍA: DRA. ALICIA ADRIANA VALDÉS OLGUÍN

PROFESOR CORRECTOR: DANIELA IRAGÜEN CONTRERAS

PROFESOR CORRECTOR: ULISES VERGARA CASTILLO

SANTIAGO, CHILE

2023

A mi familia, por su esfuerzo y trabajo que me permitió estudiar esta carrera, junto a su apoyo incondicional.

A mis hermanos, por siempre sacarme una sonrisa con sus chistes, incluso los fomes.

*A mi pareja, por ayudarme en todo este proceso, sobre todo en los momentos más frustrantes.
Y por siempre escuchar y aportar otro punto de vista.*

A mi profesora guía por resolver todas las dudas que tuve en el proceso y su orientación para terminar el documento de la mejor manera posible.

Y a todas las personas que de alguna u otra manera me ayudaron y acompañaron durante la carrera y en el término de esta.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN	3
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
Parvovirus canina.....	4
Sistema Inmune e Inmunización	6
Vacunas.....	8
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
Materiales.....	14
Métodos	14
RESULTADOS.....	17
1. Revisión sistemática de los artículos disponibles.....	17
2. Cepas y variantes presentes en las vacunas estudiadas.....	19
3. Anticuerpos derivados de la madre (ADM)	21
4. Anticuerpos derivados de exposición/vacunación previa	22
5. Estimación de la duración de inmunidad (DDI).....	23
6. Factores que afectan la duración de la inmunidad (DDI)	24
7. Vacunas autorizadas en Chile	25
8. Algoritmos de vacunación	27
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1.....	10
Figura N°2.....	17
Figura N°3.....	20
Figura N°4.....	29
Figura N°5.....	30
Figura N°6.....	31

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1.....	15
Tabla N°2.....	16
Tabla N°3.....	26

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1.....	45
Anexo 2.....	50
Anexo 3.....	54

RESUMEN

La parvovirus canina, originalmente identificada en Nueva York en 1978, continúa siendo la principal causa de enteritis viral en cachorros, presentando una alta morbilidad y mortalidad. El agente viral que lo provoca es el parvovirus canino tipo 2 (PVC-2) para el cual se han descrito, hasta ahora, 3 variantes antigénicas denominadas: PVC-2a, PVC-2b y PVC-2c; siendo esta última la variante la que predominaría en Chile.

La vacunación temprana es la forma más habitual y efectiva de prevención, para lo cual los cachorros requieren varias dosis debido a la presencia de anticuerpos de origen materno que interactúan con la cepa vaccinal.

En la presente revisión bibliográfica sistemática se identificaron 26 artículos científicos relacionados con la inmunización activa contra Parvovirus en perros cachorros y adultos, los cuales fueron categorizados según el tipo de estudio utilizado (ensayo clínico aleatorio o estudio de cohorte) y como se determinó la respuesta inmunológica de los individuos en estudio (pruebas serológica).

Entre las causas que más frecuentemente interfieren con la efectividad de la vacunación contra Parvovirus se encuentran: tipo de cepa utilizada, edad del individuo vacunado y títulos de anticuerpos maternos circulantes en el mismo.

Palabras Claves: Parvovirus canino, parvovirus canino tipo 2, inmunización activa, vacunas esenciales, calendario de vacunación.

ABSTRACT

The canine parvovirus infection, identified in New York in 1978, remains as the main cause of viral enteritis in puppies associated with high morbidity and mortality. The aetiological agent that causes this infection is canine parvovirus type 2 (CPV-2), which currently has three antigenic variants: CPV-2a, CPV-2b and CPV-2c, being the latter the predominant variant in Chile.

Early vaccination is the most common and effective form of prevention, being several doses required in puppies due to the presence of maternal antibodies, which may interact with the vaccine strain.

Through a systematic bibliographic review, 26 scientific articles related to active immunization against Parvovirus in puppies and adult dogs were identified, which were categorized according to the type of study used (randomized clinical trial or cohort study) and how was determined the immunological response of the individuals under study (serological tests). Articles were analyzed in order to identify those criteria that mainly affect the efficacy of the vaccination against Parvovirus.

The type of strain contained in the vaccine, the age of the dog and circulating maternal antibodies titers are the main factors that should be considered through immunization in dogs against this disease.

Key words: Canine parvovirus, canine parvovirus type 2, active immunization, core vaccines, vaccination schedule.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas caninas que afectan el sistema gastrointestinal han sido reportadas como las principales causantes de muerte en cachorros, siendo el parvovirus canino (PVC-2) la causa más frecuente y que produce alta morbilidad y mortalidad (Piegari *et al.*, 2020).

Debido a la gran resistencia del PVC-2 a las condiciones ambientales y a desinfectantes, los principales esfuerzos de prevención están orientados a desarrollar estrategias que permitan la inducción de una eficiente respuesta inmune en cachorros. Para ello, inicialmente se incentiva en los recién nacidos el consumo de calostro para que adquieran los anticuerpos derivados de la madre (ADM), que los protegerá en sus primeras semanas de vida. Posteriormente se requiere estimular la producción de anticuerpos propios, a través de la administración seriada de vacunas durante el periodo en que los anticuerpos maternos disminuyen (Pereira *et al.*, 2019; Mazzaferro, 2020).

Actualmente en el mercado internacional y nacional existe una amplia gama de vacunas disponibles para ser utilizadas en perros; así como también diversas estrategias o protocolos de vacunación de perros contra PVC-2. Por esta razón la presente memoria se enfocó en el análisis de las publicaciones científicas que permitan evaluar la efectividad de las vacunas disponibles en Chile y proponer criterios para establecer individualmente planes de vacunación en perros para la prevención de la parvovirus canina.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Parvovirus canina

Es una enfermedad sistémica aguda provocada por el parvovirus canino tipo 2 (PVC-2) que afecta principalmente a perros jóvenes y se caracteriza por vómitos y enteritis hemorrágica. Se asocia a 100% de morbilidad y 70% de mortalidad en cachorros, con tasas de supervivencia variables que pueden mejorar con terapia temprana y agresiva (Botha y Schoeman, 2019; Tuteja *et al.*, 2022).

Este virus perteneciente al género Protoparvovirus de la familia *Parvoviridae* y subfamilia *Parvovirinae*, fue identificado por primera vez a mediados de 1978 en Estados Unidos. Se denominó PVC-2 para distinguirlo del Virus Diminuto del Perro (PVC-1), con el cual no tiene relación (Appel *et al.*, 1979; Zhou *et al.*, 2017).

Es un virión desnudo, pequeño (~25nm de diámetro), con forma icosaédrica que encierra un ADN monocatenario, linear de sentido negativo (ADNmc-) conformado por 5323 bases que codifican dos proteínas virales (VP1 y VP2) y dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2). La proteína viral VP2 es la más importante de la cápside porque determina su antigenicidad (Payne, 2017; Singh *et al.*, 2021).

Las sustituciones de aminoácidos en la secuencia del gen del VP2 generan mutaciones en el PVC-2 y es el principal responsable de generar las diferentes variantes antigénicas del virus. Actualmente existen tres variantes antigénicas que circulan por todo el mundo, las cuales son: PVC-2a, PVC-2b y PVC-2c (Singh *et al.*, 2021).

La evidencia más temprana de una exposición a PVC-2 proviene de la detección de anticuerpos en lobos silvestres que fueron muestreados en Minnesota, Estados Unidos durante el año 1973. Adicionalmente, se detectaron anticuerpos contra parvovirus en

muestras del año 1974 de perros domésticos en Grecia y de muestras del año 1976 en perros en Bélgica (Schwers *et al.*, 1979; Koptopoulos *et al.*, 1986; Mech y Goyal, 1995).

La primera vez que se reportó en perros un brote por PVC-2 produciendo cuadros clínicos de vómitos y diarreas hemorrágicas fue en el año 1978 en Estados Unidos; el que significó alta morbilidad y mortalidad de los animales afectados, especialmente de los cachorros menores de cinco meses (Appel *et al.*, 1979).

El año 1981, el PVC tipo 2 pasó a ser reemplazado por su variante antigénica PVC tipo 2a, y en 1984 ya se encontró en Estados Unidos otra variante antigénica que posteriormente se denominó PVC-2b. En el año 2000, en Italia, se descubrió otra variante antigénica nombrada PVC-2c, la cual tiene cambios en el aminoácido de la posición 426 del VP2 (Parrish *et al.*, 1985; Parrish *et al.*, 1991; Buonavoglia *et al.*, 2001).

Actualmente el PVC-2 se encuentra presente en cinco continentes (Asia, Europa, África, Oceanía y América), y aunque no se sabe con exactitud cómo llegó a tener una distribución global, la teoría más aceptada es que viajeros internacionales y la importación/exportación de animales ayudaron al traslado de fómites, apoyados en la alta estabilidad del virus en el ambiente y en la susceptibilidad universal de la población canina (Parrish, 2016; Kelman *et al.*, 2020; Tuteja *et al.*, 2022).

En Chile, un estudio de Castillo *et al.*, (2020) describió por primera vez la diversidad genética del PVC-2 en la zona centro del país, confirmando la presencia de PVC-2a y en mayor proporción PVC-2c. Luego en un estudio realizado por Véliz-Ahumada *et al.*, (2021) en la zona central de Chile, se identificaron las variantes antigénicas PVC-2b y PVC-2c, siendo esta última la predominante. Las mutaciones presentadas por estas variantes están asociadas a la evasión de la respuesta inmune por la deriva antigénica y, por lo tanto, pueden afectar la inmunidad protectora generada por las vacunas tradicionales.

Sistema Inmune e Inmunización

El sistema inmune innato se compone por varios subsistemas siendo uno de los más importantes la inflamación. Esta se gatilla por la invasión de microbios y daño tisular, en donde llegan células defensivas como los leucocitos y al mismo tiempo los invasores expresan varias moléculas que pueden ser detectadas por el cuerpo como extrañas, llamadas patrones asociados a patógenos (PAMPs) y que son reconocidas por las células centinelas como: macrófagos, células dendríticas y mastocitos; que se encuentran por todo el organismo. Estas células poseen receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) que al unirse a los PAMPs activan la inflamación, por medio de la secreción de varias citoquinas siendo las principales el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleuquina-1 (IL-1) e interleuquina-6 (IL-6) (Tizard, 2017).

Las células denominadas presentadoras de antígenos (APCs) son las que inician la respuesta inmune adaptativa, al procesar fragmentos antigénicos de los microbios uniéndolos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), para luego ser expresadas en la superficie celular de las APCs y ser reconocidas por linfocitos que llevan receptores específicos para el antígeno, los receptores de linfocitos T (TCR) y los receptores de linfocitos B (BCR). Las APCs más importantes son las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B (Tizard, 2017).

Existen algunos virus que invaden las células y la fuerzan a crear proteínas virales como es el caso del PVC-2. Estas nuevas proteínas, llamadas antígenos endógenos, son procesadas para luego unirse a moléculas del MHC clase I de las células que presentan antígenos. También están las moléculas del MHC clase II que se unen a antígenos exógenos, los cuales son bacterias que invaden el cuerpo desde el exterior y luego proliferan en tejidos y fluido extracelular (Tizard, 2017).

Una vez que las células B son estimuladas se diferencian en células de memoria y células plasmáticas. Estas últimas son las encargadas de la producción de inmunoglobulinas (Ig),

siendo la respuesta primaria las de clase IgM y posteriormente las IgG, IgA e IgE. Por otra parte, las células T secretan citoquinas y se diferencian en células T de memoria y células T efectoras (células T *helper* y células T citotóxicas), junto con las células T reguladoras (Pereira *et al.*, 2019).

Los animales pueden hacerse inmunes a una enfermedad infecciosa por medio de dos procedimientos: la inmunización pasiva y la activa. La inmunización pasiva corresponde a la transferencia de anticuerpos desde un animal resistente a uno susceptible, produciendo una inmunidad temporal. Por otro lado, la inmunización activa involucra la administración de un antígeno a un animal para que este responda montando una respuesta inmune adaptativa (Tizard, 2017).

Los anticuerpos pueden prevenir la invasión celular al inhibir la adsorción de viriones a las células diana, estimular la fagocitosis del virus, detonar la virólisis mediada por complemento o al causar la aglutinación viral. Todos estos mecanismos reducen el número de unidades infecciosas disponibles para realizar la invasión celular (Tizard, 2017).

En la mayoría de los mamíferos domésticos, las madres transfieren a su descendencia anticuerpos por medio del calostro. Una vez que estos anticuerpos maternos son absorbidos por el intestino, ellos inhiben la síntesis de anticuerpos por parte del neonato, al actuar en vías regulatorias que aseguren que no sintetice más anticuerpos de los que necesita y que las vacunaciones sean exitosas. Su duración depende de la cantidad de anticuerpos (títulos) transferidos y la vida media de las inmunoglobulinas involucradas (Tizard, 2020).

La situación inmunológica del perro recién nacido es crítica, ya que la estructura de la placenta endoteliochorial limita la transferencia transplacentaria de macromoléculas, incluyendo a las IgG, hacia el torrente sanguíneo del neonato. Por esta razón la transferencia pasiva de anticuerpos por el calostro es fundamental para la sobrevivencia del cachorro en sus primeras semanas de vida. Sin embargo, estos anticuerpos calostrales interfieren en el

desarrollo de la respuesta de inmunidad activa por parte de las vacunas (Chastant y Mila, 2019; Pereira *et al.*, 2019).

La duración de la memoria inmunológica viral es altamente variable, pudiendo persistir los anticuerpos por varios años en ausencia del virus. Por otro lado, las células T citotóxicas mueren rápidamente luego de la eliminación del virus, mientras que las células T de memoria pueden persistir por varios años (Tizard, 2017).

Vacunas

La vacunación estimula la respuesta humoral (producción de anticuerpos) al igual que la respuesta celular (Linfocitos B y T). Los antígenos inyectados son capturados y procesados por las células dendríticas, los que posteriormente son presentados a células T *helper*. Estas últimas, pueden inducir la respuesta de las células B para la producción de anticuerpos o desencadenar la respuesta de células T, encargadas de generar la inmunidad celular (Tizard, 2020).

Para que una vacuna sea considerada efectiva debe tener ciertas propiedades críticas. El antígeno debe ser entregado de manera eficiente para que las células presentadoras de antígenos (APCs) puedan procesar el antígeno y liberen las citoquinas apropiadas. También las células T y B deben ser estimuladas para generar una gran cantidad de células de memoria, permitiendo que la protección dure el máximo de tiempo posible. Sin embargo, aún no se sabe con exactitud si un perro vacunado está totalmente protegido durante toda su vida o si siempre es necesario repetir la vacunación (Tizard, 2017; Vila Nova *et al.*, 2018).

La mayoría de las vacunas utilizadas en perros corresponden a vacunas atenuadas o con virus vivos modificados, donde el organismo está intacto, viable e induce inmunidad al provocar una infección de bajo nivel, replicando en el animal sin producir alteraciones significativas en tejidos o signos clínicos de la enfermedad infecciosa. Además, tienen la ventaja de inducir inmunidad de manera más eficaz, tanto humoral como celular. Otro tipo de vacunas son las

vacunas recombinantes vectorizadas, que corresponden a un organismo vector vivo que lleva el material genético que codifica un antígeno del patógeno, siendo el vector inocuo para el perro (Day *et al.*, 2016).

Un tercer tipo de vacunas son las inactivadas o muertas, que contienen un virus u organismo inactivado, que incluyen a las vacunas de subunidad o de ADN desnudo. Estos agentes son incapaces de infectar, duplicarse, inducir la patología o los signos clínicos de la enfermedad infecciosa. Generalmente requieren de un adyuvante para incrementar su potencia y necesitan dosis múltiples para inducir protección celular y humoral, persistiendo menos tiempo comparadas a las otras vacunas. Los antígenos de vacunas inactivadas son detectados y tratadas como antígenos endógenos y activan las respuestas célula-mediadas (Day *et al.*, 2016).

La mayoría de las vacunas requiere una administración serial en su inicio, permitiendo que el sistema inmune se prepare y genere la inmunidad protectora. Habitualmente se requerirá revacunación (inoculaciones de refuerzo), con ciertos intervalos, para asegurar la mantención de la inmunidad protectora dentro de niveles adecuados (Tizard, 2020).

Los distintos tipos de vacunas estimulan la respuesta de largo plazo de las células de memoria, que resultan en una protección prolongada contra la infección, dependiendo en gran parte del grado de memoria inmunológica desarrollada. En este escenario las vacunas vivas atenuadas son consideradas las más efectivas y por lo tanto, la primera opción para la profilaxis de PVC-2 (Altman *et al.*, 2017; Vila Nova *et al.*, 2018; Tizard, 2020).

El PVC-2 se encuentra incluido en las vacunas esenciales junto al virus del Distemper canino (CDV) y al Adenovirus Canino tipo 2 (CAV-2) (Figura N°1). Dependiendo del país, también se puede incluir la vacuna de la Rabia, como es el caso de Chile (Chile, 2014; Day *et al.*, 2020).

Clasificación de las vacunas caninas		
Esencial o "core"	No esencial o "non-core"	No recomendado
Distemper (CDV)	Parainfluenza (CPIV)	Coronavirus (CCV)
Adenovirus (CAV-2)	<i>Bordetella bronquiseptica</i>	<i>Giardia spp</i>
Parvovirus (PVC-2)	<i>Leptospira spp</i>	
Rabia		

Figura N° 1: Clasificación de las vacunas para perro, según su necesidad imperiosa o discrecional de administración, determinado por la Asociación Mundial de Veterinarios de Animales Pequeños (WSAVA) (Day *et al.*, 2020).

Según el Grupo de Directrices de Vacunación (VGG) de la *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA), la vacunación contra PVC-2 debe comenzar entre las seis a ocho semanas de edad y luego repetir la vacunación cada tres a cuatro semanas, hasta que los cachorros cumplan 16 semanas de edad. Posteriormente se recomienda la vacunación de refuerzo al año de edad y revacunaciones cada tres años. Cuando se inicia la vacunación en perros de edad adulta, una sola dosis es considerada protectora (Day *et al.*, 2016).

Existen distintas razones por las cuales las vacunas no son completamente efectivas como por ejemplo: administración incorrecta o manipulación indebida. Sin embargo, la mayor causa de fallas en la inmunización en cachorros es por una vacunación prematura, debido a la interacción con los anticuerpos derivados de la madre. Por otra parte, se estima que aproximadamente el 0,1% al 0,2% de los perros no responden a las vacunas de PVC-2 por ser genéticamente incapaces. En esos casos se debe tomar en consideración la condición del animal y si cursa con alguna enfermedad metabólica, recomendándose la medición de anticuerpos en lugar de la revacunación de rutina (Larson y Schultz, 2007; Tizard, 2020; Bergmann *et al.*, 2021).

En medicina de animales pequeños también se utiliza el concepto de “inmunidad de rebaño”, pues la vacunación de mascotas es importante, no solo para proteger al individuo, sino para reducir el número de animales susceptibles en la población regional y por consecuencia, la prevalencia de la enfermedad. La inmunidad de rebaño está relacionada al uso de vacunas esenciales que produzcan una larga duración de la inmunización (DDI) y depende en gran

parte del porcentaje de animales de la población que están vacunados y no del número de vacunaciones que ocurren anualmente (Day *et al.*, 2016).

Las vacunas tienen diferente duración de inmunidad (DDI), siendo esto específico de cada antígeno. En el caso de las vacunas de Rabia, PVC-2, Adenovirus canino (CAV-2) y Distemper canino (CDV) tienen DDI de al menos 3 años, lo que indica el periodo de vigencia de estas vacunas es por ese periodo de tiempo. Por otro lado, *Leptospira spp.*, *Bordetella bronchiseptica* y CPiV tienen DDI menor, lo que fundamenta su revacunación anual (Thibault *et al.*, 2022).

Una forma de monitorear la DDI de las vacunas es por medio de pruebas serológicas como la inhibición de la hemoaglutinación. En el del PVC-2, se utiliza esta prueba serológica en virtud a que los anticuerpos antivirales, se unen a receptores eritrocitarios, bloqueando la hemoaglutinación. De esta forma, al realizar diluciones seriales de una muestra de suero y combinarlo con una cantidad determinada del virus (capaz de producir la hemoaglutinación) se podrá observar que si hay anticuerpos presentes, los que evitarán que los eritrocitos aglutinen. Los títulos de anticuerpos se determinan como el recíproco del punto de dilución, en que el suero probado, evitó la hemaglutinación (Mitchell *et al.*, 2012; Thibault *et al.*, 2022).

En el caso de individuos que posean anticuerpos neutralizantes preexistentes, estos pueden unirse al virus de la vacuna e interferir en la respuesta inmune activa. Debido a esto, la revacunación regular contra PVC-2 no se recomienda en perros adultos con anticuerpos preexistentes (Bergmann *et al.*, 2021).

En el mercado nacional e internacional existe una gran variedad de laboratorios que producen vacunas contra PVC-2, sugiriendo distintos calendarios de vacunación. A su vez, distintos grupos de interés como: la Federación Iberoamericana de Asociaciones Veterinarias de Animales de Compañía (FIAVAC) con su Comité Latinoamericano de Vacunología en

Animales de Compañía (COLAVAC), la Asociación Americana de Hospitales de Animales (AAHA) y la Asociación Mundial de Clínicos de Animales Pequeños (WSAVA), recomiendan otros calendarios de vacunación. Lo anterior puede ser confuso para los médicos veterinarios al momento de decidir cuál esquema de vacunación utilizar en sus pacientes (Cunha *et al.*, 2020).

Es por esto que la presente memoria realizó una revisión bibliográfica sistemática que permitió analizar la efectividad de las vacunas disponibles y propone criterios que permitan definir, en forma individual, el mejor esquema de vacunación para cada paciente.

OBJETIVO GENERAL

Proponer directrices de vacunación contra Parvovirus canino, en el contexto de cada paciente y para lograr una correcta inmunización activa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar la evidencia científica disponible en relación con los resultados protectores contra Parvovirus canino de distintas vacunas utilizadas a nivel nacional e internacional.
2. Diseñar un algoritmo de vacunación que considere criterios individuales y de riesgo epidemiológico de cada paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática en relación con la Parvovirus canina, específicamente acerca de los procesos de inmunización activa humoral. Las búsquedas bibliográficas incluyeron diferentes fuentes de información utilizadas en medicina veterinaria como: memorias de título, tesis, revistas científicas y otras publicaciones. Se priorizó el uso de material bibliográfico de una antigüedad menor o igual a diez años, sin embargo, se incluyó información de mayor antigüedad en los casos en que los datos aún fueron de relevancia o permanecieran vigentes.

Se utilizaron diversos motores de búsqueda como *PubMed*, *ScienceDirect* y *Wiley Online Library*, con acceso desde la página *web* de la Universidad de Chile. Las palabras claves que se utilizaron en cada uno de los motores de búsqueda anteriormente nombrados fueron: *Canine parvovirus* (Parvovirus canino), *Canine Parvovirus type-2* (Parvovirus canino tipo 2), *Canine parvovirus immunization* (Inmunización contra parvovirus canino), *Canine parvovirus vaccination* (Vacunación contra parvovirus canino), *Canine parvovirus vaccines* (Vacunas contra Parvovirus canino). Además se utilizaron los sistemas en línea del sitio *web* del Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), perteneciente al Ministerio de Agricultura de Chile, para determinar las vacunas que actualmente se encuentran autorizadas para ser inoculadas en perros en Chile.

Métodos

Se realizó la selección de los artículos científicos en base a la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*), creando un flujo de información compuesto de cinco fases y en base a criterios predefinidos de exclusión (Page *et al.*, 2021).

La primera fase fue la identificación de los artículos obtenidos según los motores de búsqueda y otras fuentes adicionales, según las palabras claves utilizadas. En la segunda fase se

eliminaron los artículos duplicados, al igual que aquellos que encajaban en los siguientes criterios de exclusión: índices, secciones o capítulos de libros, diccionarios, presentaciones, posters, actas de reuniones, comunicaciones, noticias y congresos.

La tercera fase fue la eliminación de artículos con los siguientes criterios de exclusión: estudios en otras especies (no en *Canis lupus familiaris*), de otras enfermedades, en otros idiomas, vacunas que no contenían PVC-2 y artículos no relacionados con el tema.

En la cuarta fase se utilizaron los siguientes criterios de exclusión: artículos sin especificar la(s) vacuna(s) utilizadas, estudios con enfoques distintos a la inmunogenicidad de la(s) vacuna(s) y artículos que desarrollaron vacunas nuevas que no se encontraban disponibles en el mercado nacional o internacional.

La quinta fase consistió en categorizar los artículos preseleccionados según la calidad de información contenida o niveles de evidencia (Tabla N°1) y según la calidad de sus resultados o grados de recomendación (Tabla N°2).

Tabla N° 1: Clasificación de los Niveles de Evidencia de los artículos analizados, según el diseño metodológico utilizado (Howick *et al.*, 2011)

Nivel de evidencia (NE)	Diseño metodológico utilizado en la investigación
I	Ensayos clínicos aleatorios (doble ciego, N>15).
II	Ensayos clínicos aleatorios (sin doble ciego, N≤ 15).
III	Estudios de cohortes controladas no aleatorizadas o de seguimiento.
IV	Serie de casos, estudios caso-control, estudios con control histórico.
V	Revisiones bibliográficas, protocolos o alineamientos.

Tabla N°2: Clasificación de los Grados de Recomendación de las publicaciones analizadas, según las pruebas utilizadas en la medición de sus resultados (Bergh y Budsberg, 2014).

Grado de Recomendación (GR)	Pruebas utilizadas en la obtención de resultados de la investigación
A	Determinación de títulos de anticuerpos séricos (por inhibición de la hemoaglutinación (IH) o prueba de seroneutralización (SN)), en forma seriada y/o ≥ 6 semanas.
B	Uso de pruebas semicuantitativas o cualitativas. Ej: Reacciones colorimétricas para la determinación de niveles de anticuerpos.
C	Medidas de resultado subjetivas. Ej: signos clínicos, información de los propietarios, encuestas.

Después de categorizar cada artículo preseleccionado según el Nivel de Evidencia (NE) y el Grado de Recomendación (GR), sólo fueron incluidos en el presente estudio aquellos artículos con NE entre I a III y GR de calificación A ó B.

Estos artículos seleccionados se organizaron en dos tablas (Anexos 1 y 2), dependiendo de si utilizaron pruebas serológicas y/o desafíos virales luego de las vacunaciones, especificándose en dicha tabla, para cada artículo, la siguiente información:

- Autores y año de publicación
- Título del artículo
- Nombre comercial de la vacuna
- Cepa PVC y dosis antigénica
- Número y edad de los individuos participantes
- Número de dosis administradas y tiempo entre ellas
- Tiempo de seguimiento de los individuos
- Pruebas de evaluación de la inmunogenicidad
- Resumen del artículo

Posteriormente se elaboró una tabla comparativa de las vacunas que se encontraron disponibles en Chile (Tabla N°3) y aquellos artículos científicos que las utilizaron para evaluar su inmunogenicidad. Finalmente, con esta información se diseñaron las propuestas de algoritmos de vacunación.

RESULTADOS

1. Revisión sistemática de los artículos disponibles

La búsqueda de las publicaciones científicas en las bases de datos *Pubmed*, *Science Direct* y *Wiley Online Library* dio como resultado un total de 10.053 artículos. Después de realizar el proceso de selección de las cinco fases, sólo 26 artículos se incluyeron en la revisión sistemática para la presente memoria de título (Figura N° 2).

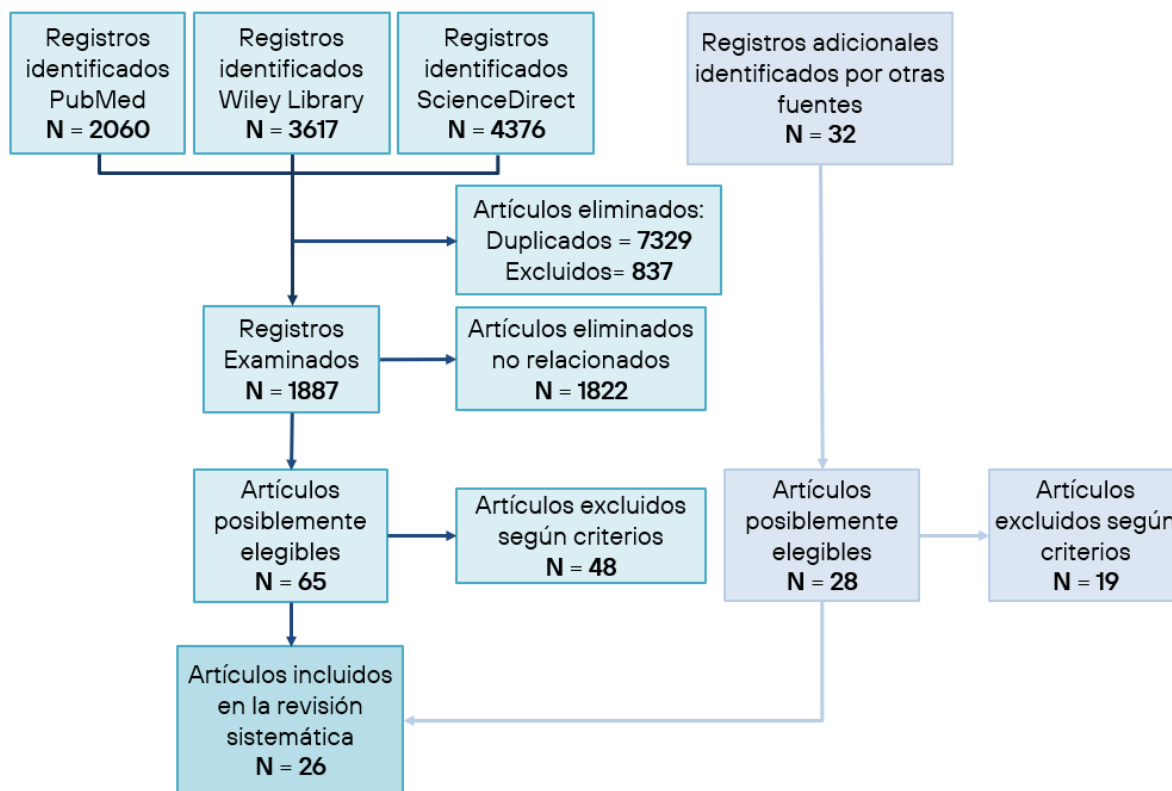


Figura N°2: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos de la revisión bibliográfica sistematizada por medio de la metodología PRISMA modificado (Page *et al.*, 2021).

En las primeras etapas de selección se excluyeron 837 documentos que correspondieron a: libros, índices, noticias, presentaciones, posters y reuniones o congresos, además de eliminarse 7.329 artículos por estar duplicados. En la segunda etapa se eliminaron 1.822 artículos por corresponder a investigaciones en otras especies, en otras enfermedades, en otros idiomas, o que estudiaban vacunas que no contenían PVC-2 o no estaban relacionadas al tema.

Posteriormente se eliminaron 48 artículos de vacunas que no estaban disponibles para su comercialización (3), no especificaban el nombre de la vacuna (16) o tenían un enfoque distinto al de la inmunogenicidad de la vacuna (29), finalizando con 17 estudios que además cumplían con los requisitos de NE y GR.

Por otra parte, al realizar el trabajo de selección en las cinco etapas descritas en Material y Métodos, específicamente durante la etapa de analizar el texto completo de cada publicación preseleccionada, se observó que aparecían nuevas referencias bibliográficas en las citas referidas por los autores de dichos artículos o aparecían sugerencias automáticas (en los motores de búsqueda) de nuevos artículos relacionados con alguno ya seleccionado. Estas publicaciones fueron denominadas: “Registros adicionales identificados por otras fuentes” y totalizaron 32 documentos. De esos 32 artículos, al ser analizados bajo los mismos criterios de selección descritos anteriormente, sólo nueve pudieron ser incluidos finalmente en el presente estudio, pues el resto correspondieron a publicaciones: escritas en otro idioma (4), con enfoque distinto al de la inmunogenicidad de la vacuna (12), no especificar la vacuna utilizada (6) y por utilizar una vacuna no disponible (1).

En resumen, de los 26 artículos incluidos en el presente estudio, 17 fueron obtenidos utilizando las palabras claves informadas y nueve artículos fueron obtenidos desde la bibliografía citada por esos 17 artículos o desde las sugerencias automáticas ofrecidas por los motores de búsqueda.

En términos del análisis de la calidad de la información (NE) de estos 26 artículos seleccionados es importante detallar que se le otorgó NE I a seis artículos (23%) por utilizar ensayos clínicos aleatorios con doble ciego, 14 artículos (54%) fueron ensayos clínicos aleatorios sin doble ciego obteniendo nivel NE II y los seis restantes (23%) adquirieron un NE III por corresponder a estudios de cohorte.

Al analizar los 26 artículos en relación con su calidad de resultados (GR), 20 (77%) de ellos tuvieron GR = A, pues incluyeron pruebas serológicas para determinar los títulos de anticuerpos, tales como: prueba de inhibición de la hemoaglutinación (IH) con 11 artículos, prueba de seroneutralización (SN) con seis artículos, pruebas de IH y SN en dos artículos y un artículo que utilizó IH junto a inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Los seis estudios restantes (33%) obtuvieron nivel de GR = B, pues sólo utilizaron pruebas de ELISA.

A continuación, la información más relevante de estos 26 artículos analizados se presenta agrupada de acuerdo a las temáticas abordadas por cada uno de ellos, sin embargo, el detalle de la información relevante de cada uno de ellos se encuentra en los Anexos 1 y 2.

2. Cepas y variantes presentes en las vacunas estudiadas

La totalidad de los artículos analizados estudiaron vacunas con las variedades PVC-2 o PVC-2b, como virus vivo atenuado. Específicamente para la primera fueron 14 artículos y para la segunda fueron siete artículos. Por otra parte cinco estudios realizaron una comparación entre cepas de PVC-2 y cepas de la variante PVC-2b (Figura N°3).

En el caso de PVC-2 se observó una mayor frecuencia en el uso de cepa 154 con nueve estudios (35%), mientras que tres investigaciones (12%) utilizaron la cepa 780916 y otros tres (12%) la cepa NL-35-D. En el caso de las vacunas que contenían la variante PVC-2b predominó el uso de la cepa SAH, con cinco publicaciones (19%). Las cepas mencionadas anteriormente se encuentran disponibles en ciertas vacunas presentes en Chile (SAG, 2023).

Para demostrar la eficacia de las vacunas, 11 artículos utilizaron desafío viral en donde se inocularon a los individuos en estudio por vía oral y/o nasal con una cantidad determinada del virus; observándose en todas ellas que se producía protección contra todas las variantes utilizadas y que correspondieron a PVC-2; PVC-2a, PVC-2b y PVC-2c (Anexos 1 y 2).

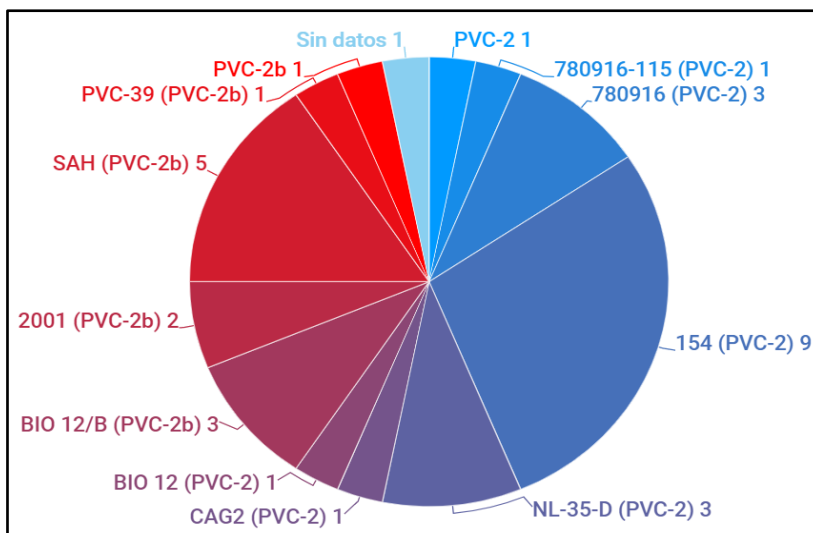


Figura N°3: Detalle de las cepas de las vacunas con PVC-2b (colores gama de rojos) o a PVC-2 (colores gama de azules), utilizadas en los artículos científicos incluidos en la revisión sistemática.

Las respuestas más altas de títulos de anticuerpos, medidas por pruebas de IH, se obtuvieron en estudios que utilizaron vacunas con cepas de la variante PVC-2b (cepa PVC-39, SAH y Bio12/B). Específicamente en el estudio de Larson y Schultz, (2008), se alcanzó los mayores niveles de 1:20.480 a través de IH (Abdelmagid *et al.*, 2004; Decaro *et al.*, 2014; Jeoung *et al.*, 2014; Wilson *et al.*, 2014a; Wilson *et al.*, 2014b; Wilson *et al.*, 2014c; Cavalli *et al.*, 2020).

En el caso de los estudios con vacunas para PVC-2 (Anexo 1), los niveles de anticuerpos generados por la cepa 154 fueron los mayores, destacándose el estudio de Spibey *et al.*, (2008), en donde se observó títulos de anticuerpos de 1:6.400 a través de IH.

Los estudios de: Larson y Schultz, (2008), Litster *et al.*, (2012), Decaro *et al.*, (2014), Jeoung *et al.*, (2014), y Shams *et al.*, (2022), compararon vacunas de cepas de PVC-2 con vacunas de la variante PVC-2b. Todos los estudios evidenciaron que con la variante PVC-2b, se generaron títulos de anticuerpos más altos y más rápidamente, incluso en cachorros que presentaban altos títulos de ADM ($\leq 1:160$ IH).

En cachorros es crucial que se genere una respuesta inmune rápida luego de ser vacunados, y en este sentido las investigaciones de Larson y Schultz, (2008), Litster *et al.*, (2012), Decaro *et al.*, (2014), Jeoung *et al.*, (2014) y Shams *et al.*, (2022), demuestran que se logran títulos de anticuerpos contra parvovirus más altos y más rápidamente con aquellas vacunas que contienen cepas de la variante PVC-2b.

3. Anticuerpos derivados de la madre (ADM)

Los individuos más susceptibles a enfermar de Parvovirus son los neonatos amamantados por perras seronegativas a parvovirus o cachorros que no recibieron calostro. Si la perra tuvo bajos títulos de anticuerpos, sus cachorros adquirirán protección por solo cuatro a seis semanas luego del nacimiento. Por el contrario, las perras con altos niveles de títulos de anticuerpos pueden transmitir una protección contra el parvovirus con una duración de 12 a 20 semanas (Li y Humm, 2015).

Diversos estudios analizaron la presencia de ADM en cachorros, a través de las pruebas IH, SN o ELISA, observando que su presencia puede interferir con la generación de anticuerpos propios del individuo. La mayoría de los estudios detectó esta interferencia hasta las 15 semanas de vida, pero hubo uno que observó esto hasta las 18 semanas de edad (De Cramer *et al.*, 2011; Jeoung *et al.*, 2014; Wilson *et al.*, 2014b; Wilson *et al.*, 2014c; Vila Nova *et al.*, 2018; Cavalli *et al.*, 2020; Shams *et al.*, 2022).

Para probar la efectividad de las vacunas estudiadas, algunas investigaciones utilizaron cachorros ADM (-), es decir seronegativos contra Parvovirus, producto de haber nacido de perras sin vacunas o sin que sus madres hayan estado expuestas al virus. Al respecto, en 14 estudios se demostró que estos cachorros ADM (-) fueron capaces de responder inmunológicamente a una sola dosis de vacuna, tardando dos semanas en generar títulos de anticuerpos contra PVC-2 en niveles $\geq 1:80$. Los cachorros ADM (+) necesitaron al menos cuatro semanas para generar niveles protectores, además de necesitar dos a cuatro dosis de vacunas con tres a cuatro semanas entre ellas para lograrlo (Anexos 1 y 2).

De Cramer *et al.*, (2011) describió que las vacunas que contienen virus vivo atenuado de PVC-2 con títulos altos ($\geq 10^7$ TCID₅₀ por dosis) son capaces de generar protección rápidamente (14 - 28 días), incluso en presencia de concentraciones de ADM altos ($\geq 1:80$ IH).

4. Anticuerpos derivados de exposición/vacunación previa

Nueve de los 26 artículos científicos informaron la respuesta de individuos adultos a una dosis de vacuna en distintos contextos: perros con dueños, perros de refugio y callejeros. En el caso de perros con dueño se demostró que solo los individuos con bajos títulos de anticuerpos responden a la vacunación, mientras que aquellos que presentaban títulos de anticuerpos protectores ($\geq 1:80$ IH) previos a la vacunación, no respondieron a la dosis inoculada (Larson y Schultz, 2007; Litster *et al.*, 2012; Mitchell *et al.*, 2012; Riedl *et al.*, 2015; Vila Nova *et al.*, 2018; Bergmann *et al.*, 2020; Cunha *et al.*, 2020 y Bergmann *et al.*, 2021).

Belsare y Gompper (2015), en donde se utilizó perros callejeros, se determinó que ellos no se beneficiaron de campañas de vacunación contra Parvovirus debido a la alta seropositividad, probablemente producto de una mayor exposición natural al virus.

Las investigaciones que fueron realizadas con perros de refugio incluyeron individuos seronegativos y seropositivos, y en todos los casos observaron escasa respuesta a las vacunas; destacándose que los perros seronegativos fueron los que generaron una respuesta inmune más significativa (Litster *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2020).

Riedl *et al.*, (2015), se determinó que los principales factores relacionados a la ausencia de anticuerpos contra parvovirus en individuos adultos fueron: intervalos mayores a cuatro años desde la última dosis de vacuna y poco/nulo contacto diario con otros perros. Además,

observaron que los individuos con más probabilidad de mostrar un adecuado aumento de títulos de anticuerpos luego de la vacunación fueron aquellos individuos que no presentaban previamente anticuerpos protectores (IH <1:80) y aquellos con un peso menor a 10 kilogramos.

5. Estimación de la duración de inmunidad (DDI)

Se investigó la DDI de las vacunas contra parvovirus en seis publicaciones científicas, en las cuales se demostró que las vacunas protegen contra este virus por lo menos tres años, luego de la última dosis de vacuna. Estas investigaciones utilizaron desafíos virales con perros vacunados y no vacunados; incluso en el estudio de Mitchell *et al.*, (2012) se detectó individuos seropositivos hasta nueve años luego de su última dosis (Abdelmagid *et al.*, 2004; Gill *et al.*, 2004; Gore *et al.*, 2005; Larson y Schultz, 2007; Vila Nova *et al.*, 2018).

Varias investigaciones concordaron que la mejor y más rápida opción para reconocer cuando es el momento indicado para vacunar o revacunar a un perro, es por medio del uso de pruebas serológicas que determinan los títulos de anticuerpos contra parvovirus. Esto permitiría disminuir la cantidad de vacunaciones que se inoculan a un individuo y sus posibles efectos adversos, además del uso innecesario de viales de vacunas y de material estéril (Mitchell *et al.*, 2012; Riedl *et al.*, 2015; Vila Nova *et al.*, 2018; Bergmann *et al.*, 2020; Bergmann *et al.*, 2021; Shams *et al.*, 2022).

Algunos investigadores como Jeoung *et al.*, (2014), Riedl *et al.*, (2015) y Shams *et al.*, (2022), consideraron que los títulos de anticuerpos protectores son aquellos mayores o iguales a 1:80, determinados a través de inhibición de la hemoaglutinación (IH). Mientras que dos estudios más recientes de Bergmann *et al.*, (2020) y Bergmann *et al.*, (2021), se determinó que títulos $\geq 1:10$ IH se deberían considerar como positivos y que los individuos con títulos $\geq 1:80$ IH no generarían un aumento de sus niveles de anticuerpos con nuevas vacunaciones. Incluso proponen que las revacunaciones se deben considerar sólo cuando no se detecten títulos de anticuerpos (Litster *et al.*, 2012; Wilson *et al.*, 2013; Jeoung *et al.*,

2014; Riedl *et al.*, 2015; Vila Nova *et al.*, 2018; Cunha *et al.*, 2020; Bergmann *et al.*, 2020; Bergmann *et al.*, 2021; Shams *et al.*, 2022).

Los individuos que presentan niveles bajos de títulos podrían permanecer protegidos por la persistencia de células de memoria B y T, las cuales les permitirían responder rápidamente frente a una infección (Mitchel *et al.*, 2012; Riedl *et al.*, 2015; Tizard, 2020).

Las pruebas diagnósticas rápidas para la detección de anticuerpos séricos permitirían detectar a los individuos que son susceptibles de infectarse, a aquellos que no responden a las vacunas, a los que necesitan revacunarse, a los que aún tienen títulos protectores especialmente en este último caso cuando han presentado reacciones adversas en vacunaciones previas, entre otros (Day *et al.*, 2020; Tizard, 2020; Ellis *et al.*, 2022).

6. Factores que afectan la duración de la inmunidad (DDI)

Para que una vacuna sea considerada efectiva debe tener ciertas propiedades críticas. El antígeno debe ser entregado de manera eficiente para que las células presentadoras de antígenos (APCs) puedan procesarlo y liberar las citoquinas correspondientes. También las células T y B deben ser estimuladas para generar una gran cantidad de células de memoria que genere una protección duradera. Sin embargo, aún no se sabe con exactitud si un perro vacunado está totalmente protegido durante toda su vida o si siempre es necesario repetir la vacunación (Tizard, 2017; Vila Nova *et al.*, 2018).

Es importante destacar que los individuos adultos pueden presentar enfermedades de base, dentro de las cuales se han estudiado algunas enfermedades endocrinas. Bergmann *et al.*, (2020) estudió la respuesta a una vacuna de PVC-2 en 11 individuos con Hiperadrenocorticismos (HAC) controlado. Estos individuos no presentaron aumentos significativos en sus títulos de anticuerpos, pero el 55% de ellos mostraron efectos adversos. Además, en un estudio del mismo grupo de investigadores, ahora en perros con Hipotiroidismo, se observó que la vacunación no generó cambios significativos en los títulos

de anticuerpos cuando eran seropositivos antes de la dosis de la vacuna (Bergmann *et al.*, 2021).

7. Vacunas autorizadas en Chile

Actualmente existen 16 vacunas, conteniendo Parvovirus autorizadas en Chile, todas las cuales corresponden a vacunas polivalentes. Quince de éstas contienen virus vivo atenuado, de las cuales 11 vacunas contienen cepas de la variante PVC-2 y cuatro vacunas contienen una cepa de la variante antigénica PVC-2b. Una de las vacunas autorizadas recientemente es un virus recombinante, híbrido entre PVC-2 y PVC-2c, denominado como cepa 630a (Tabla N°3) (SAG, 2023).

Sólo ocho de los 26 artículos incluidos en esta revisión utilizaron vacunas con variantes y cepas autorizadas en Chile por el Servicio Agrícola Ganadero (Tabla N° 3). Estas vacunas correspondieron a: *Recombitek®C6*, *Recombitek®C6/CV*, *Recombitek®C8*, *Vanguard® Plus 5/L4*, *Nobivac® Puppy DP*, *Nobivac® DHPPi*, *Nobivac® DAPPv L2* y *Canigen MHA2PPi/L* (SAG, 2023).

De las vacunas autorizadas en Chile, solo dos (*Nobivac® DHPPi* y *Nobivac® DAPPv L2*) poseen estudios con desafío viral, que comprueban la inducción de una respuesta inmune protectora y libre de signos clínicos, mortalidad y diseminación viral (Spibey *et al.*, 2008; Jeoung *et al.*, 2014; SAG, 2023).

Tabla N°3: Caracterización de las vacunas caninas contra PVC, autorizadas para su uso en Chile al 2023 (SAG, 2023).

Fabricante	Vacuna	Cepa y Dosis antigénica	Edad inicio
Virbac S.A.	Canigen® MHA2PPi/L	780916* (CPV-2) 10 ⁵ -10 ^{6.8} CCID ₅₀	≥ 8 semanas
Intervet International B.V.	Nobivac® Puppy DP Plus	630a** (PVC-2+PVC-2c) 10 ^{5.1} -10 ^{6.7} TCID ₅₀	≥ 4 semanas
Intervet International B.V.	Nobivac® Puppy DP	154* (CPV-2) ≥ 10 ⁷ TCID ₅₀	≥ 4 semanas
Intervet International B.V.	Nobivac® DHPPi	154* (CPV-2) ≥ 10 ⁷ TCID ₅₀	≥ 8 semanas
Intervet Inc. USA	Nobivac® DAPPvL2	SAH* (CPV-2b) ≥ 10 ^{5.1} FAID ₅₀	≥ 6 semanas
Intervet Inc. USA	Nobivac® DAPPvL2+Cv	SAH* (CPV-2b) ≥ 10 ^{5.1} FAID ₅₀	≥ 6 semanas
Intervet Inc. USA	Nobivac® DAPPv + L4	SAH* (CPV-2b) ≥ 10 ^{5.1} FAID ₅₀	≥ 8 semanas
Intervet Inc. USA	Nobivac® Edge DAPPv+L4	SAH* (CPV-2b) ≥ 10 ^{5.1} FAID ₅₀	≥ 8 semanas
Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc.	Recombitek® C3	780916* (CPV-2) ≥ 10 ^{3.3} FAID ₅₀	≥ 6 semanas
Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc.	Recombitek® C6	780916* (CPV-2) ≥ 10 ^{3.3} FAID ₅₀	≥ 6 semanas
Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc.	Recombitek® C6/CV	780916* (CPV-2) ≥ 10 ^{3.3} FAID ₅₀	≥ 6 semanas
Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc.	Recombitek® C8	780916* (CPV-2) ≥ 10 ^{3.3} FAID ₅₀	≥ 9 semanas
Zoetis Inc.	Vanguard® Plus CPV/CV	NL-35-D* (CPV-2) ≥ 10 ⁷ TCID ₅₀	≥ 6 semanas
Zoetis Inc.	Vanguard® Plus 5/L	NL-35-D* (CPV-2) ≥ 10 ⁷ TCID ₅₀	≥ 6 semanas
Zoetis Inc.	Vanguard® Plus 5CV/L	NL-35-D* (CPV-2) ≥ 10 ⁷ TCID ₅₀	≥ 6 semanas
Zoetis Inc.	Vanguard® Plus 5L4	NL-35-D* (CPV-2) ≥ 10 ^{7.2} TCID ₅₀	≥ 6 semanas

*: Virus vivo atenuado; **: Virus recombinante; CCID₅₀: dosis infecciosa en el 50% del cultivo celular; FAID₅₀: Dosis infecciosa del 50% por ensayo de inmunofluorescencia; TCID₅₀: Dosis infecciosa en el 50% del cultivo tisular.

Las filas en color gris corresponden a las vacunas con cepas estudiadas en las publicaciones de la revisión bibliográfica sistemática.

8. Algoritmos de vacunación

Después de analizar los estudios científicos incorporados en la presente revisión sistemática, se identificó que el factor más influyente en la respuesta a las vacunas contra Parvovirus es la presencia de ADM, lo que a su vez está directamente relacionado con la edad del individuo. Por esta razón se crearon tres algoritmos de vacunación según la edad del perro a vacunar; estando el primero orientado a perros menores de seis meses; el segundo a perros de seis a 12 meses y el tercero a individuos mayores al año de edad (Figura N°4, Figura N°5 y Figura N°6).

No se encontró evidencia científica que las vacunaciones en individuos menores a seis semanas sean efectivas, por lo tanto, la indicación continúa siendo que el inicio de cualquier protocolo de vacunación sea en cachorros mayores a las seis semanas de vida (Tizard, 2020).

En el caso que se desconozca la edad de un individuo, es posible estimar la edad de los cachorros según la erupción de los dientes deciduos y permanentes (Anexo 3). En perros mayores de 1 año de edad es más complejo realizar una estimación precisa de la edad a través de la fórmula dentaria, debido a que el desgaste de las piezas dentales dependerá de los hábitos de alimentación, los cuidados dentales y el uso de juguetes de consistencia dura (Belsare y Gompper, 2015; Merck, 2022).

Al momento de la vacunación, la vía subcutánea (SC) es la vía de administración recomendada, a pesar que en el estudio de Gill *et al.*, (2004), se demostró que no existen diferencias significativas con la vía intramuscular (IM). La preferencia en el uso de la vía SC se explica porque la vía IM posee mayores riesgos, como por ejemplo, claudicación de la extremidad correspondiente por dolor en el lugar de la inoculación, lesiones en nervios periféricos (nervio ciático) y menor masa muscular útil en individuos de pequeño tamaño. Una sola publicación informó de la administración por vía oral, con excelentes resultados incluso en cachorros ADM+ y sin efectos adversos en los individuos inoculados (Morton *et al.*, 2001; Cavalli *et al.*, 2020).

La zona de inoculación más utilizada en las publicaciones revisadas fue la zona interescapular; sin embargo, el estudio de Jin *et al.*, (2019), se identificó que la zona de los hombros genera una respuesta inmune más alta, debido a que se encuentra más cerca de linfonodos.

Cabe destacar que la Asociación Mundial de Veterinarios de Pequeños Animales (WSAVA) en sus directrices de vacunación indican que el uso de desinfectantes, como alcohol, en la zona de vacunación está contraindicado, ya que los componentes vivos atenuados de las vacunas se pueden inactivar, especialmente cuando se utilice en exceso (Day *et al.*, 2020).

Figura N° 4: Algoritmo de inmunización activa con vacunas PVC-2 para cachorros menores de 6 meses, según la evidencia científica analizada en la presente revisión bibliográfica.

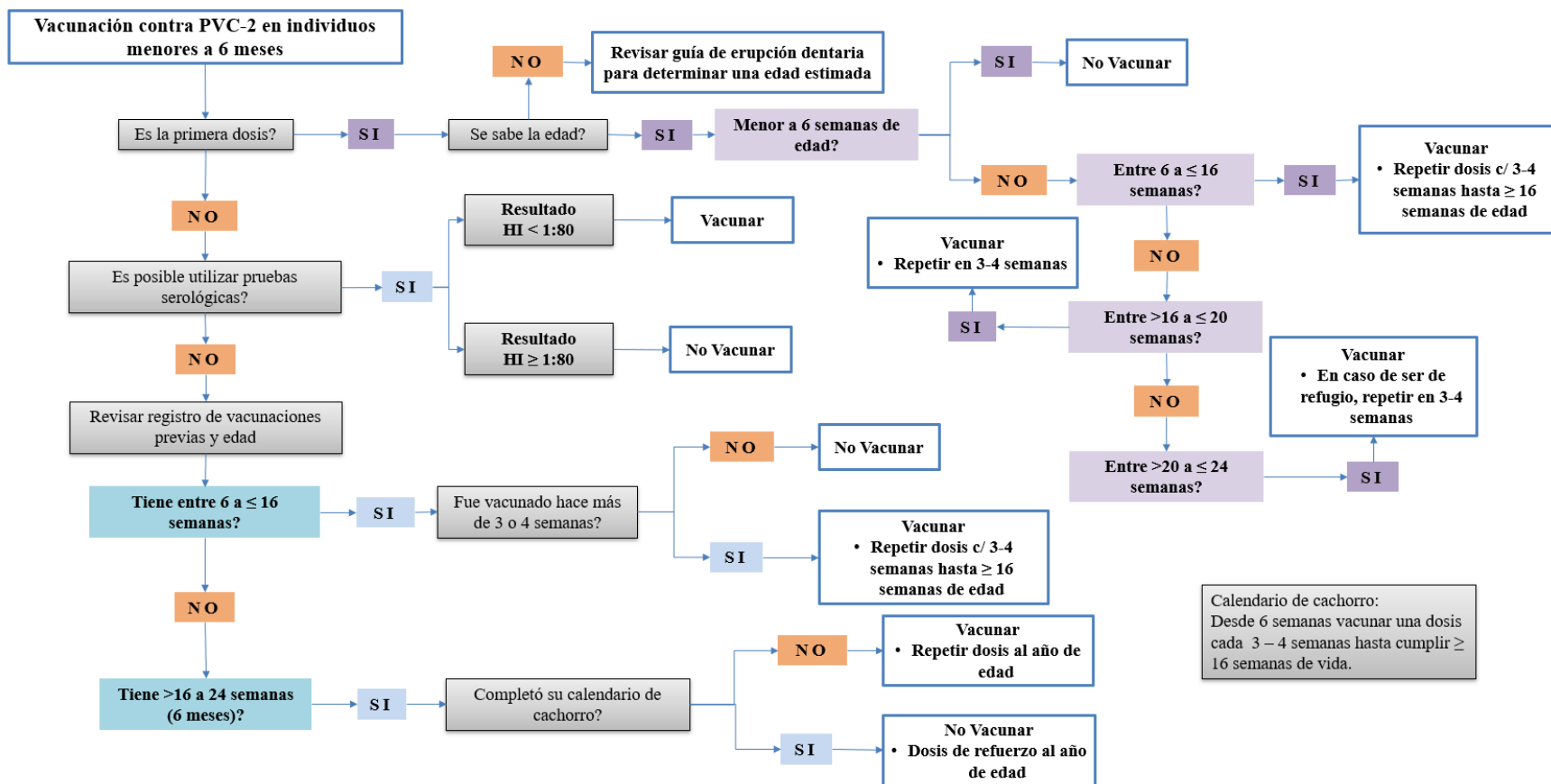


Figura N° 5: Algoritmo de inmunización activa con vacunas PVC-2 para perros de 6 meses y menores de 1 año de edad, según la evidencia científica analizada en la presente revisión bibliográfica.

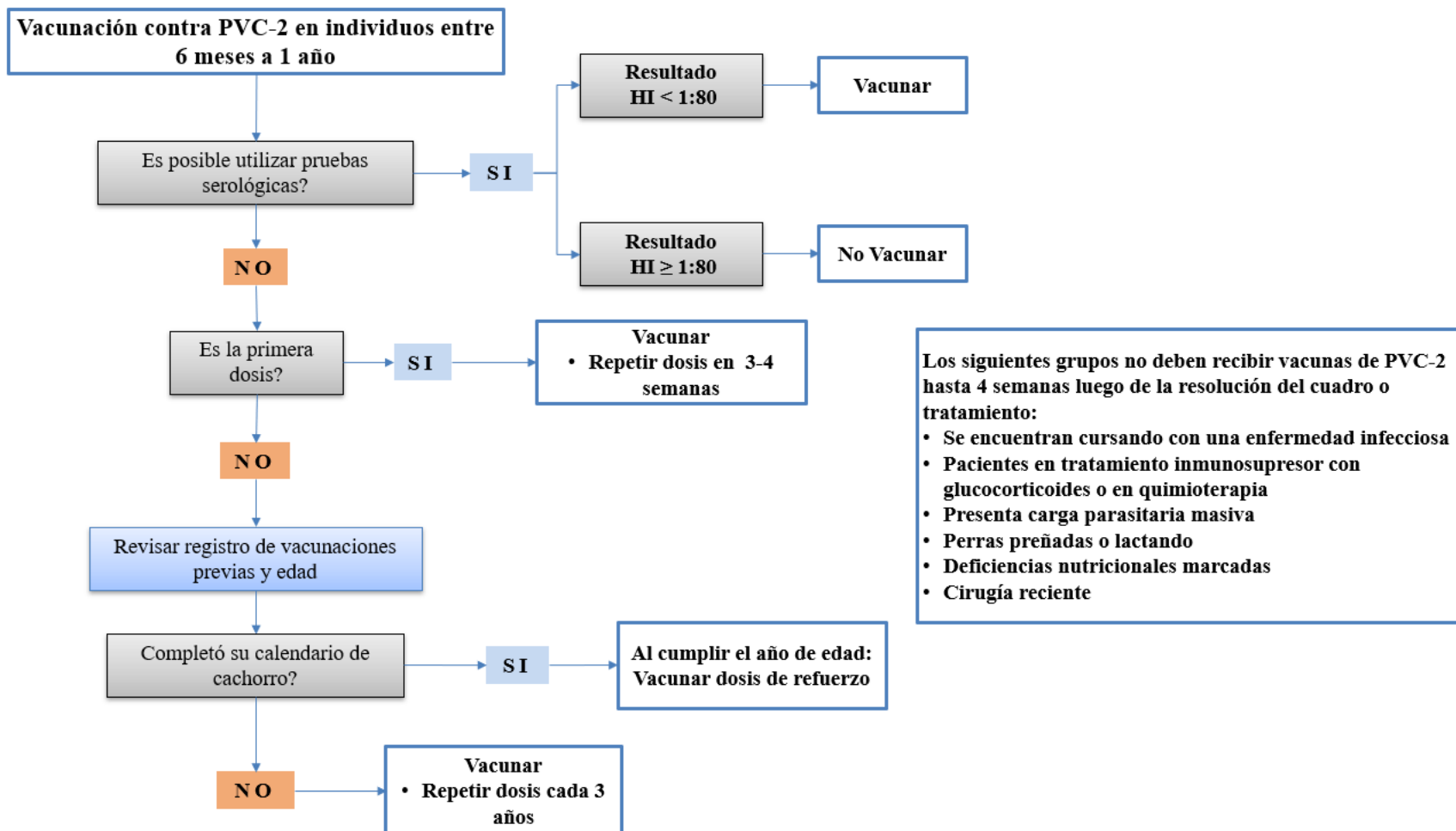
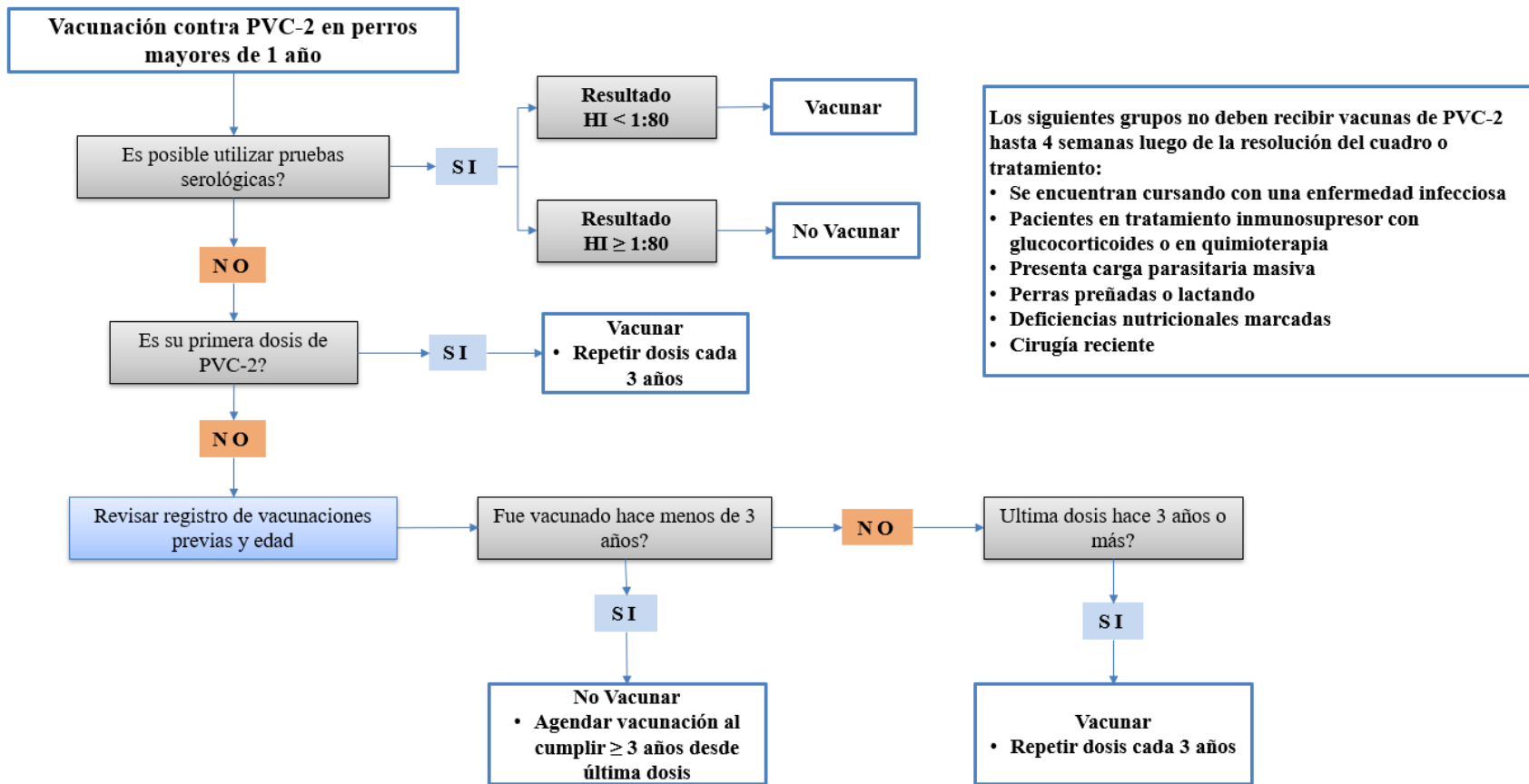


Figura N° 6: Algoritmo de inmunización activa con vacunas PVC-2 para perros mayores a 1 año de edad, según la evidencia científica analizada en la presente revisión bibliográfica.



DISCUSIÓN

Por medio de la metodología PRISMA se logró seleccionar y clasificar la información científica relacionada con la inmunización activa de perros contra Parvovirus, publicada en los últimos 19 años, en fuentes de información internacionales. Los 26 artículos científicos que se incluyeron en la presente revisión sistemática tuvieron altos niveles de calidad de la información proporcionada, específicamente los relacionados con su metodología (NE) y resultados (GR).

La parvovirus canina continúa siendo una enfermedad infecciosa prevalente que provoca gastroenteritis hemorrágica principalmente en cachorros de seis semanas a seis meses de vida. Esta susceptibilidad etaria está relacionada con el periodo en que la inmunidad derivada de la madre declina y empiezan a generar una inmunidad activa, ya sea por infección natural o a través de vacunas. En los individuos mayores a seis meses de edad, se describe que los machos enteros serían más susceptibles a desarrollar los cuadros clínicos comparado con las hembras enteras (Mitchell, 2016; Barr, 2020).

Es esencial mantener a la población canina vacunada contra parvovirus, porque previene la mortalidad asociada a esta enfermedad, la severidad de los signos clínicos y la leucopenia, en caso de que esta última llegara a producirse. Además, diversos estudios demostraron que la vacunación detiene la cadena de transmisión, al no detectarse virus en las heces en individuos vacunados y que fueron expuestos al virus de campo (Abdelmagid *et al.*, 2004; Gill *et al.*, 2004; Gore *et al.*, 2005; Von Reitzenstein *et al.*, 2012; Wilson *et al.*, 2013; Wilson *et al.*, 2014a; Wilson *et al.*, 2014b; Jeoung *et al.*, 2014).

Cuando se comparó vacunas que contenían cepas de PVC-2 con vacunas que incorporaban cepas de la variante PVC-2b, se evidenció que estas últimas generaron títulos de anticuerpos más altos y más rápidamente en individuos serológicamente competentes, incluyendo cachorros con títulos de $ADM \leq 1:160$ IH (Larson y Schultz, 2008; Litster *et al.*, 2012; Decaro *et al.*, 2014; Jeoung *et al.*, 2014; Shams *et al.*, 2022).

Por otra parte, las fallas en la inmunización fueron relacionadas a varios factores como: raza, sexo y edad de los individuos; así como al almacenamiento incorrecto de las vacunas. En el estudio de Riedl *et al.*, (2015), se relacionó que, si un individuo tenía contacto diario con al menos dos perros y pesaba menos de 10 kilogramos, sus títulos de anticuerpos permanecerían por más tiempo en niveles protectores. Por otra parte, se detectó evidencia que perros de razas grandes (>30 kilogramos) responden débilmente a las vacunas, por lo que el monitoreo serológico a través de pruebas rápidas sería la mejor forma de determinar respuestas protectoras, dado que hubo cuatro perros de raza Pastor alemán que fueron denominados como no respondedores (De Cramer *et al.*, 2015).

Existe consenso en que el elemento más crítico, para la adecuada respuesta a una vacuna, es la presencia y nivel de anticuerpos circulantes, ya sea propios del individuo o derivados de la madre. Por lo anterior, es necesario el uso de pruebas diagnósticas rápidas para comprobar los títulos de anticuerpos contra parvovirus que posee el individuo que se quiere vacunar, permitiendo definir no sólo el mejor momento para ello, sino que incluso definir que si es un individuo que no responde a vacunas, no se siga reproduciendo (Larson y Schultz, 2007; Mitchell *et al.*, 2012; Wilson *et al.*, 2014; Wilson *et al.*, 2014b; Wilson *et al.*, 2014c; Belsare y Gompper, 2015; Riedl *et al.*, 2015; Vila Nova *et al.*, 2018; Bergmann *et al.*, 2020; Cavalli *et al.*, 2020; Day *et al.*, 2020; Decaro *et al.*, 2020; Bergmann *et al.*, 2021; Ellis *et al.*, 2022; Shams *et al.*, 2022; Thibault *et al.*, 2022).

Cuando no es posible conocer el nivel de anticuerpos presentes en un cachorro, se sugiere utilizar por lo menos cuatro dosis de vacuna, cada tres o cuatro semanas, desde la sexta semana de vida y al menos hasta las 16 semanas de edad, momento en que los niveles de ADM estarían más bajos y no interferirían (Larson y Schultz, 2007; De Cramer *et al.*, 2011; Wilson *et al.*, 2014b; Day *et al.*, 2020; Shams *et al.*, 2022).

En cuanto a la DDI, se observó que en cachorros libres de anticuerpos y vacunados con PVC-2, mantuvieron títulos de anticuerpos protectores durante cuatro años (Larson y Schultz, 2007).

En los estudios analizados existe coincidencia que los individuos adultos no se beneficiarían al recibir revacunaciones frecuentes, debido a que responden débilmente a dosis de PVC-2 cuando tienen anticuerpos preexistentes en circulación. En el mismo sentido, se comprobó que cuando los perros adultos tienen bajos títulos de anticuerpos, responden adecuadamente a las vacunas. En algunas publicaciones se informó que entre 0.1 - 0.2% de los individuos vacunados no responden y un 10% tiene una baja respuesta a las vacunas (Larson y Schultz, 2007; De Cramer *et al.*, 2011; Belsare y Gompper, 2015; Riedl *et al.*, 2015; Vila Nova *et al.*, 2018; Cunha *et al.*, 2020).

La decisión de vacunar a perros adultos debe considerar presencia de enfermedades crónicas que comprometan la respuesta inmune, tales como el Hiperadrenocorticismio (HAC) e Hipotiroidismo. Al respecto, el estudio de Bergmann *et al.*, (2020), evidenció que perros adultos con HAC y niveles de anticuerpos preexistentes, no se beneficiaban de vacunaciones anuales de PVC-2, incluso un gran porcentaje presentó efectos adversos a la vacuna. Por otra parte, en un estudio similar, pero ahora con perros hipotiroideos, se observó que no hubo beneficio en colocar dosis repetidas de vacunas contra parvovirus, siendo recomendable el uso de pruebas serológicas para evitar revacunaciones innecesarias (Bergmann *et al.*, 2021).

En el caso de individuos que sobrevivieron a una infección de PVC-2, independiente de su edad y de las vacunas que pudo haber recibido antes del contagio, existe evidencia que la inmunidad lograda es persistente y no requerirá en el futuro vacunarse contra este patógeno. En este tipo de pacientes y debido a que las vacunas disponibles en Chile son polivalentes, será necesario esperar por lo menos cuatro semanas luego de su recuperación para poder ser inoculados con los vacunas consideradas como esenciales (Day *et al.*, 2020; Sato-Takada *et al.*, 2022).

Las cepas más utilizadas en los estudios analizados en la presente revisión sistemática fueron: 154 (PVC-2); SAH (PVC-2b); NL-35-D (PVC-2); 780916 (PVC-2) y Bio 12/B (PVC-2b). Todas estas cepas mostraron respuestas favorables en los títulos de anticuerpos producidos, los cuales fueron determinados con pruebas serológicas, siendo la más utilizada la inhibición de la hemoaglutinación. En el caso de las investigaciones que incluyeron pruebas con desafío viral se observó que las vacunas con cepas 154 y SAH fueron protectoras para todas las variantes de PVC-2 (Abdelmagid *et al.*, 2004; Gore *et al.*, 2005; Larson y Schultz, 2007; Larson y Schultz, 2008; Spibey *et al.*, 2008; Litster *et al.*, 2012; Wilson *et al.*, 2013; Decaro *et al.*, 2014; Jeoung *et al.*, 2014; Belsare y Gompper, 2015; Riedl *et al.*, 2015; Vila Nova *et al.*, 2018; Bergmann *et al.*, 2020; Cunha *et al.*, 2020; Bergmann *et al.*, 2021; Thibault *et al.*, 2022).

Es importante destacar que, de las 16 vacunas autorizadas en Chile, sólo se encontró información científica publicada para ocho de ellas; así como también es destacable que están presentes en Chile vacunas con las cepas 154 y SAH, que fueron las que protegieron contra todas las cepas a los individuos vacunados (Larson y Schultz, 2007; Spibey *et al.*, 2008; Decaro *et al.*, 2014; Jeoung *et al.*, 2014; Belsare y Gompper, 2015; Vila Nova *et al.*, 2018; Cunha *et al.*, 2020; Thibault *et al.*, 2022).

En la revisión bibliográfica realizada sólo se encontraron dos estudios que determinaron la presencia de PVC-2 y sus variantes en la zona central de Chile; sin detectar investigaciones nacionales acerca de la inmunización activa contra parvovirus canino (Castillo *et al.*, 2020; Véliz-Ahumada *et al.*, 2021).

CONCLUSIÓN

A nivel internacional existe una adecuada cantidad de información científica de calidad sobre la inmunización contra parvovirus, lo que contrasta con la escasa cantidad de estudios a nivel nacional.

Varias de las vacunas disponibles a nivel nacional están avaladas por estudios científicos, en cuanto a su efectividad para generar títulos protectores de anticuerpos.

Para definir de mejor forma si un perro cachorro o adulto se beneficiará al vacunarse contra parvovirus, se requiere realizar pruebas que determinen los títulos de anticuerpos específicos en circulación. Esto permitirá a los profesionales médicos veterinarios tomar decisiones contextualizadas a cada individuo y basadas en la evidencia científica.

Los algoritmos de vacunación que se proponen fueron diseñados en función de la edad del paciente y de los títulos de anticuerpos circulantes, que fueron los criterios que relevados por las distintas investigaciones como cruciales en la definición de calendarios de vacunación a implementar.

BIBLIOGRAFÍA

ALTMAN, K. D.; KELMAN, M.; WARD, M.P. 2017. Are vaccine strain, type or administration protocol risk factors for canine parvovirus vaccine failure? *Vet Microbiol* 210: 8-16.

ABDELMAGID, O. Y.; LARSON, L.; PAYNE, L.; TUBBS, A.; WASMOEN, T.; SCHULTZ, R. 2004. Evaluation of the efficacy and duration of immunity of a canine combination vaccine against virulent parvovirus, infectious canine hepatitis virus, and distemper virus experimental challenges. *Vet Ther* 5(3): 173-186.

APPEL, M. J.; COOPER, B. J.; GREISEN, H.; SCOTT, F.; CARMICHAEL, L. E. 1979. Canine viral enteritis. I. status report on corona- and parvo-like viral enteritides. *Cornell Vet* 69(3): 123–133.

BARR, M. 2020. Canine Viral Enteritis. **In:** Bruyette, D. *Clinical Small Animal Internal Medicine*. Wiley Blackwell. New Jersey, USA. Vol 2 pp. 857-860.

BELSARE, A. V.; GOMPPER, M. E. 2015. To vaccinate or not to vaccinate: lessons learned from an experimental mass vaccination of free-ranging dog populations. *Anim Conserv* 18: 219-227.

BERGH, M.; BUDSBERG, S. 2014. A systematic review of the literature describing the efficacy of surgical treatments for canine hip dysplasia (1948-2012). *Vet Surg* 43(5): 501-506.

BERGMANN, M.; FREISL, M.; HARTMANN, K.; SPECK, S.; TRUYEN, U.; ZABLOTSKI, Y.; MAYR, M.; WEHNER, A. 2020. Antibody Response to Canine Parvovirus Vaccination in Dogs with Hyperadrenocorticism Treated with Trilostane. *Vaccines* 8(3): 547-458.

BERGMANN, M.; FREISL, M.; HARTMANN, K.; SPECK, S.; TRUYEN, U.; ZABLOTSKI, Y.; MAYR, M.; WEHNER, A. 2021. Antibody Response to Canine Parvovirus Vaccination in Dogs with Hypothyroidism Treated with Levothyroxine. *Vaccines* 9(2): 180-192.

BOTHA, W.; SCHOEMAN, J. 2019. Canine Parvovirus Infection. **In:** Mott, J.; Morrison, J.A. Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Gastrointestinal Diseases. Wiley Blackwell. New Jersey, USA. pp. 337-344.

BOUVET, J.; CARIOU, C.; POULARD, A.; OBERLI, F.; CUPILLARD, L.; GUIGAL, P. M. 2018. Compatibility between a rabies vaccine and a combined vaccine against canine distemper, adenovirus, parvovirus, parainfluenza virus and leptospirosis. *Vet Immunol Immunopathol* 205: 93-96.

BUONAVOGLIA, C.; MARTELLA, V.; PRATELLI, A.; TEMPESTA, M.; CAVALLI, A.; BUONAVOGLIA, D.; BOZZO, G.; ELIA, G.; DECARO, N.; CARMICHAEL, L. 2001. Evidence for evolution of canine parvovirus type 2 in Italy. *J Gen Virol* 82(12): 3021-3025.

CASTILLO, C.; NEIRA, V.; ANIÑIR, P.; GRECCO, S.; PÉREZ, R.; PANZERA, Y.; ZEGPI, N. A.; SANDOVAL, A.; SANDOVAL, D.; COFRE, S.; ORTEGA, R. 2020. First Molecular Identification of Canine Parvovirus Type 2 (CPV2) in Chile Reveals High Occurrence of CPV2c Antigenic. *Front Vet Sci* 7(194): 1-5.

CAVALLI, A.; DESARIO, C.; MARINARO, M.; LOSURDO, M.; CAMERO, M.; DECARO, N.; CATELLA, C.; LANAVE, G.; BUONAVOGLIA, C. 2020. Oral administration of modified live canine parvovirus type 2b induces systemic immune response. *Vaccine* 38(2): 115-118.

CHASTANT, S.; MILA, H. 2019. Passive immune transfer in puppies. *Anim Reprod Sci* 207: 162–170.

CHILE. MINISTERIO DE SALUD. 2014. Decreto N°1 Aprueba reglamento de prevención y control de la rabia en el hombre y en los animales. 29 enero 2014. I6 - I8.

CUNHA, R. D. S.; DA SILVA JUNIOR, C. L.; COSTA, C. A.; DE AGUIAR, H. M.; JUNQUEIRA JÚNIOR, D. G. 2020. Comparison of immunity against canine distemper, adenovirus and parvovirus after vaccination with two multivalent canine vaccines. *Vet Med Sci* 6(3): 330-334.

DAY, M. J.; HORZINEK, M. C.; SCHULTZ, R. D.; SQUIRES, R. A. 2016. WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J Small Anim Pract* 57(1): 1–45.

- DAY, M. J.; CRAWFORD, C.; MARCONDES, M.; SQUIRES, R. A.** 2020. Recommendations on vaccination for Latin American small animal practitioners: a report of the WSAVA Vaccination Guidelines Group. *J Small Anim Pract* 61: 1-35.
- DE CRAMER, K. G. M.; STYLIANIDES, E.; VAN VUUREN, M.** 2011. Efficacy of vaccination at 4 and 6 weeks in the control of canine parvovirus. *Vet Microbiol* 149(1-2): 126-132.
- DECARO, N.; CRESCENZO, G.; DESARIO, C.; CAVALLI, A.; LOSURDO, M.; COLAIANNI, M. L.; VENTRELLA, G.; RIZZI, S.; AULICINO, S.; LUCENTE, M. S.; BUONAVOGLIA, C.** 2014. Long-term viremia and fecal shedding in pups after modified-live canine parvovirus vaccination. *Vaccine* 32: 3850-3853.
- DECARO, N.; BUONAVOGLIA, C.; BARRS, V.R.** 2020. Canine parvovirus vaccination and immunization failures: Are we far from disease eradication? *Vet Microbiol* 247: 1-8.
- ELLIS, J.; MARZIANI, E.; AZIZ, C.; BROWN, C. M.; COHN, L. A.; LEA, C.; MOORE, G. E.; TANEJA, N.** 2022. 2022 AAHA Canine Vaccination Guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc* 58 (5): 213–230.
- GILL, M.; SRINIVAS, J.; MOROZOV, I.; SMITH, J.; ANDERSON, C.; GLOVER, S.; CHAMP, D.; CHU, H. J.** 2004. Three-Year Duration of Immunity for Canine Distemper, Adenovirus, and Parvovirus After Vaccination with a Multivalent Canine Vaccine. *Intern J Appl Res Vet Med* 2(4): 227-230.
- GORE, T. C.; LAKSHMANAN, N.; DUNCAN, K. L.; COYNE, M. J.; LUM, M. A.; STERNER, F. J.** 2005. Three-Year Duration of Immunity in Dogs Following Vaccination Against Canine Adenovirus Type-1, Canine Parvovirus and Canine Distemper Virus. *Vet Ther* 6(1): 5-14.
- HOWICK, J.; CHALMERS, I.; GLASZIOU, P.; GREENHALGH, T.; HENEGHAN, C.; LIBERATI, A.; MOSCHETTI, I.; PHILLIPS, B.; THORNTON, H.; GODDARD, O.; HODGKINSON, M.** 2011. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Center for Evidence-Based. [en línea] <<https://www.cebm.ox.ac.uk/files/levels-of-evidence/cebm-levels-of-evidence-2-1.pdf>> [consulta: 07-06-2022].

- JIN, H.; XU, Y.; SHI, F.; HU, S.** 2019. Vaccination at different anatomic sites induces different levels of the immune responses. *Res Vet Sci* 122: 50-55.
- JEOUNG, S.; YI, J.; KIM, H.; KIM, D.** 2014. Evaluation for Protective Effect of CPV-2 and CPV-2b Vaccines against a Korean CPV-2a Isolate in Pups. *J Vet Clin* 31(5): 361-366.
- KELMAN, M.; NORRIS, J.M.; BARRS, V.R.; WARD, M.P.** 2020. A history of canine parvovirus in Australia: what can we learn? *Aust Vet J* 98(10): 504–510.
- KOPTOPOULOS, G.; PAPADOPOULOS, O.; PAPANASTASOPOULOU, M.; CORNWELL, H.J.C.** 1986. Presence of antibody cross-reacting with canine parvovirus in the sera of dogs from Greece. *Vet Rec* 118: 332-333.
- LARSON, L.; SCHULTZ, R.** 2007. Three-year serologic immunity against canine parvovirus type 2 and canine adenovirus type 2 in dogs vaccinated with a canine combination vaccine. *Vet Ther* 8(4): 305-310.
- LARSON, L.; SCHULTZ, R.** 2008. Do Two Current Canine Parvovirus Type 2 and 2b Vaccines Provide Protection Against the New Type 2c Variant? *Vet Ther* 9(2): 94-101.
- LI, R.; HUMM, K.R.** 2015. Canine Parvovirus Infection. **In:** Silverstein, D.C.; Hopper, K. *Small Animal Critical Care Medicine*. 2nd ed. St. Louis, USA. pp. 509-513.
- LITSTER, A.; NICHOLS, J.; VOLPE, A.** 2012. Prevalence of positive antibody test results for canine parvovirus (CPV) and canine distemper virus (CDV) and response to modified live vaccination against CPV and CDV in dogs entering animal shelters. *Vet Microbiol* 157: 86-90.
- MAZZAFERRO, E. M.** 2020. Update on Canine Parvoviral Enteritis. *Vet Clin Small Anim* 50: 1307–1325.
- MECH, L. D.; GOYAL, S. M.** 1995. Effects of canine parvovirus on gray wolves in Minnesota. *J Wildl Manage* 59(3): 565-570.
- MERCK VETERINARY MANUAL.** 2022. Estimation of Age by Examination of the Teeth in Animals. [en línea] < <https://www.merckvetmanual.com/digestive-system/dental-development-and-anatomy/estimation-of-age-by-examination-of-the-teeth-in-animals> > [consulta: 09-08-2022].

MITCHELL, K. D. 2016. Diseases of the stomach and intestines in small animals **In:** Aiello, S.E.; Moses, M.A. The Merck Veterinary Manual. 11th ed. New Jersey, USA. Merck & Co., Inc. pp. 373-377.

MITCHELL, S. A.; ZWIJNENBERG, R. J.; HUANG, J.; HODGE, A.; DAY, M. J. 2012. Duration of serological response to canine parvovirus-type 2, canine distemper virus, canine adenovirus type 1 and canine parainfluenza virus in client-owned dogs in Australia. *Aust Vet J* 90(12): 468-472.

MORTON, D. B.; JENNINGS, M.; BUCKWELL, A.; EWBANK, R.; GODFREY, C.; HOLGATE, B.; INGLIS, I.; JAMES, R.; PAGE, C.; SHARMAN, I.; VERSCHOYLE, R.; WESTALL, L.; WILSON, A. B. 2001. Refining procedures for the administration of substances. *Lab Anim* 35: 1-41.

NIEMIEC, B.; GAWOR, J.; NEMEC, A.; CLARKE, D.; MCLEOD, K.; TUTT, C.; GIOSO, M.; STEAGALL, P. V.; CHANDLER, M.; MORGENEGG, G.; JOUPPI, R. 2020. World Small Animal Veterinary Association Global Dental Guidelines. *J Small Anim Pract* 61(7): 36-161.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E. W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V. A.; WHITING, P.; MOHER, D. 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372: 71-79.

PARRISH, C. R.; O'CONNELL, P. H.; EVERMANN, J. F.; CARMICHAEL, L. E. 1985. Natural variation of canine parvovirus. *Science* 230(4729): 1046-1048.

PARRISH, C. R.; AQUADRO, C. F.; STRASSHEIM, M. L.; EVERMANN, J. F.; SGRO, J. Y.; MOHAMMED, H. O. 1991. Rapid antigenic-type replacement and DNA sequence evolution of canine parvovirus. *J Virol* 65(12):6544-6552.

PARRISH, C. R. 2016. Parvoviridae. **In:** Maclachlan, N. J.; Dubovi, E. J. Fenner's Veterinary Virology. 5th Ed. Academic Press. London, United Kingdom. pp. 245–257.

PAYNE, S. 2017. Family Parvoviridae. **In:** Viruses: From Understanding to Investigation. Academic Press. London, United Kingdom. pp. 237-241.

PEREIRA, M; VALÉRIO-BOLAS, A; SARAIVA-MARQUES, C; ALEXANDRE-PIRES, G; PEREIRA, I; SANTOS-GOMES, G. 2019. Development of Dog Immune System: From in Uterus to Elderly. *Vet Sci* 6: 83-96.

PIEGARI, G.; CARDILLO, L.; ALFANO, F.; VANGONE, L.; IOVANE, V.; FUSCO, G. 2020. Pathological, Bacteriological and Virological Findings in Sudden and Unexpected Deaths in Young Dogs. *Animals (Basel)*10(7):1134-1145.

RIEDL, M.; TRUYEN, U.; REESE, S.; HARTMANN, K. 2015. Prevalence of antibodies to canine parvovirus and reaction to vaccination in client-owned, healthy dogs. *Vet Rec* 177(23): 597-604.

SERVICIO ÁGRICOLA Y GANADERO (SAG). 2023. Sistema Medicamentos Veterinarios. [en línea]<https://medicamentos.sag.gob.cl/ConsultaUsrPublico/BusquedaMedicamentos_1.asp> [consulta: 03 - 01 - 2023]

SATO-TAKADA, K.; FLEMMING, A. M.; VOORDOUW, M. J.; CARR, A. P. 2022. Parvovirus enteritis and other risk factors associated with persistent gastrointestinal signs in dogs later in life: a retrospective cohort study. *BMC Vet Res* 18: 96-109.

SCHWERS, A.; PASTORET, P.P.; BURTONBOY, G.; THIRY, E. 1979. Frequence en Belgique de l'infection a parvovirus chez le chien, Avant et apre`s l'observation des premiers cas cliniques. *Ann Méd Vét* 123: 561-566.

SHAMS, F.; POURTAGHI, H.; ABDOLMALEKI, Z. 2022. The first evaluation of the effectiveness of canine vaccination schedule by two commercial vaccines in Iran. *BMC Vet Res* 18: 119-125.

SINGH, P.; KAUR, G.; CHANDRA, M; DWIVEDI, P.N. 2021. Prevalence and molecular characterization of canine parvovirus. *Vet World* 14(3): 603–606.

SPIBEY, N.; GREENWOOD, N. M.; SUTTON, D.; CHALMERS, W. S. K.; TARPEY, I. 2008. Canine parvovirus type 2 vaccine protects against virulent challenge with type 2c virus. *Vet Microbiol* 128: 48-55.

THIBAUT, J. C.; BOUVET, J.; CUPILLARD, L.; CARIOU, C.; OBERLI, F. 2022. Compatibility between a rabies vaccine and two canine combined vaccines against canine distemper, adenovirus, parvovirus, parainfluenza virus disease and leptospirosis, with or without canine coronavirus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 101803: 86-92.

TIZARD, I. R. 2017. *Veterinary Immunology*. 10th ed. Elsevier. Missouri, USA. 1705 p.

TIZARD, I. R. 2020. *Vaccines for Veterinarians*. Elsevier. St. Louis, USA. 336 p.

TUTEJA, D.; BANU, K.; MONDAL, B. 2022. Canine parvovirology – A brief updated review on structural biology, occurrence, pathogenesis, clinical diagnosis, treatment and prevention. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 101765: 82-96.

VÉLIZ-AHUMADA, A.; VIDAL, S.; SIEL, D.; GÚZMAN, M.; HARDMAN, T.; FARÍAS, V.; LAPIERRE, L.; SÁENZ, L. 2021. Molecular Analysis of Full-Length VP2 of Canine Parvovirus Reveals Antigenic Drift in CPV-2b and CPV-2c Variants in Central Chile. *Animals (Basel)* 11(8):1-11.

VILA NOVA, B.; CUNHA, E.; SEPÚLVEDA, N.; OLIVEIRA, M.; SÃO BRAZ, B.; TAVARES, L.; ALMEIDA, V.; GIL, S. 2018. Evaluation of the humoral immune response induced by vaccination for canine distemper and parvovirus: a pilot study. *BMC Vet Res* 14(1):348-355.

VON REITZENSTEIN, M.; LUDLOW, D.; MARCOS, S.; KOPTA, L.; SANDBULTE, J.; MISCHNICK, C.; SLADE, D.; HAWKINS, K. F.; KING, V.; INSKEEP, G.; STURE, G. 2012. Cross Protection of Vanguard 5L4-CV Vaccine against Virulent Canine Parvovirus-2c Circulating in the USA. *Int J Appl Res Vet Med* 10(3): 187-197.

WILSON, S.; STIRLING, C.; BOROWSKI, S.; THOMAS, A.; KING, V.; SALT, J. 2013. Vaccination of dogs with Duramune DAPPi+LC protects against pathogenic canine parvovirus type 2c challenge. *Vet Rec* 172(25): 662-664.

WILSON, S.; ILLAMBAS, J.; SIEDEK, E.; THOMAS, A.; KING, V.; STIRLING, C.; PLEVOVÁ, E.; SALT, J.; STURE, G. 2014a. The administration of a single dose of a multivalent (DHPPiL4R) vaccine prevents clinical signs and mortality following virulent challenge with canine distemper virus, canine adenovirus or canine parvovirus. *Trials Vaccinol* 3: 102-106.

WILSON, S.; SIEDEK, E.; THOMAS, A.; KING, V.; STIRLING, C.; PLEVOVÁ, E.; SALT, J.; STURE, G. 2014b. Influence of maternally-derived antibodies in 6-week old dogs for the efficacy of a new vaccine to protect dogs against virulent challenge with canine distemper virus, adenovirus or parvovirus. *Trials Vaccinol* 3: 107-113.

WILSON, S.; ILLAMBAS, J.; SIEDEK, E.; STIRLING, C.; THOMAS, A.; PLEVOVÁ, E.; STURE, G.; SALT, J. 2014c. Vaccination of dogs with canine parvovirus type 2b (CPV-2b) induces neutralising antibody responses to CPV-2a and CPV-2c. *Vaccine* 32(42):5420-5424.

ZHOU, P.; ZENG, W.; ZHANG, X.; LI, S. 2017. The genetic evolution of canine parvovirus: A new perspective. *PLoS One* 175035: 12-24.

ANEXOS

ANEXO 1: Categorización de artículos científicos estudiados que utilizaron solo pruebas serológicas relacionados a la inmunogenicidad de vacunas que contienen PVC-2 o PVC-2b, según a la descripción de los métodos de cada estudio entre el año 2007 - 2022.

Autores y año de publicación	Título del artículo	Nombre /Empresa fabricante de la vacuna	Cepa PVC y dosis antigénica	Número de individuos y su edad	Número de dosis y el tiempo entre ellas	Tiempo de seguimiento	Prueba de evaluación inmunogenicidad	Resumen	N E	G R
LARSON Y SCHULTZ, 2007.	Three-Year Serologic Immunity against Canine Parvovirus Type 2 and Canine Adenovirus Type 2 in Dogs Vaccinated with a Canine Combination Vaccine	Recombitek® C4 Recombitek® C6	780916 (PVC-2) ≥10 ^{3.3} FAID ₅₀	Estudio 1: 51 perros de 12 a 13 semanas ADM-. Estudio 2: 327 perros adultos >1 año, ya vacunados	2 dosis con 4 semanas entre cada una aprox.	4 años	HI	Estudio 1: Títulos de anticuerpos protectores (IH>1:80) por 4 años. Estudio 2: Mayoría de los perros desarrollaron títulos protectores contra PVC-2. La vacuna proporciona excelente inmunidad a perros que son inmunológicamente competentes.	I	A
DE CRAMER et al., 2011.	Efficacy of vaccination at 4 - 6 weeks in the control of canine parvovirus	PRIMODOG® EURICAN® DA2PPi2 EURICAN® DA2PPi2+LR	780916-115 (PVC-2) ≥10 ^{7.8} TCID ₅₀	121 perros (52 Pastor alemán, 25 Rottweiler y 11 Boerboel) de 4 - 12 semanas ADM +	2 - 4 dosis con 2 a 3 semanas entre cada una	12 semanas	HI	Pastor Alemán: 90% hicieron seroconversión con una dosis y 10% no responde. Rottweiler: 100% hizo seroconversión luego de la 2da dosis. Boerboel: 100% hizo seroconversión a la 4ta dosis. La vacuna produjo seroconversión con una dosis en el 80% de los individuos, incluso en presencia de ADM.	III	A

LITSTER et al., 2012.	Prevalence of positive antibody test result for canine parvovirus (CPV) and canine distemper virus (CDV) and response to modified live vaccination against CPV and CDV in dogs entering animal shelters	Duramune® Max 5/4L Vanguard® Plus 5	Duramune®: 2001 (PVC-2b). Vanguard®: NL-35-D (PVC-2) $\geq 10^{7.2}$ TCID ₅₀	102 perros (51 Refugio 1 y 51 Refugio 2) de 4 - 24 meses	1 dosis	15 días	ELISA kit TiterCHEK CDV/CPV (Synbiotics)	Porcentaje alto era seropositivo a PVC-2 el 1er día (Refugio 1: 68.6% y Refugio 2: 84.3%). Al día 13-15 fueron seropositivos el 97.9% del refugio 1 y el 100% del refugio 2. Ambas vacunas (con cepas de PVC-2 o PVC-2b) inducen títulos de anticuerpos protectores en porcentajes similares.	III	B
MITCHELL et al., 2012.	Duration of serological response to canine parvovirus-type 2, canine distemper virus, canine adenovirus type 1 and canine parainfluenza virus in client-owned dogs in Australia	Canvac® 4	PVC-2 $\geq 10^{6.5}$ TCID ₅₀	235 perros adultos > 2 años	1 dosis	14 días	HI	>95% tenían anticuerpos contra PVC-2 al inicio del estudio. No hubo diferencias significativas entre el tiempo desde la última vacunación y la respuesta a la vacunación. Hubo diferencias significativas en los títulos de anticuerpos pre y post revacunación. Vacuna demostró una DDI ≥ 18 meses y hasta por 9 años.	III	A
DECARO et al., 2014.	Long-term viremia and fecal shedding in pups after modified-live canine parvovirus vaccination	Nobivac® PUPPY CP DAPPi + LC	Nobivac®: 154 (PVC-2) $\geq 10^7$ TCID ₅₀ Duramune®: SAH (PVC-2b) $10^{4.7-6.5}$ TCID ₅₀	26 perros (13 Cocker spaniel y 13 Labrador retriever) de 6 semanas. 10 hembras y 16 machos ADM	1 dosis	4 semanas	HI	Cachorros ADM+, se esperó a que tuvieran títulos IH <1:20. PVC-2: Seroconversión al día 14 con <i>peak</i> el día 28. PVC-2b: Seroconversión al día 7 con <i>peak</i> el día 28 y con títulos más altos.	II	A

RIEDL et al., 2015.	Prevalence of antibodies to canine parvovirus and reaction to vaccination in client-owned, healthy dogs	Nobivac® SHP	154 (PVC-2) $10^{7.0-8.4}$ TCID ₅₀	100 perros adultos (47 mestizos y 52 de raza) de 1.2 - 13.8 años. 59 hembras y 41 machos	1 dosis	4 semanas	HI	86% de individuos con títulos de anticuerpos protectores al inicio. Se asocia que aquellos que responden mejor son los individuos sin títulos protectores y < 10kgs. Las variables como edad >9 años, >30 kgs, <2 contactos diarios con otros perros y de hogares privados se relacionan con no presentar títulos protectores.	III	A
BELSARE Y GOMPPE R, 2015.	To vaccinate or not to vaccinate: lessons learned from an experimental mass vaccination of free-ranging dog populations	Canigen® DHPPi/L	780916 (PVC-2) $10^{5.0-6.8}$ CCID ₅₀	130 perros adultos (61 Grupo Control y 69 Grupo Tratamiento) > 1 año. 35 hembras y 95 machos	1 dosis	6 meses, 9 meses o 1 año dependiendo del caso	Dot ELISA kit VacciCheck	Vacunación no generó cambios significativos.	II	B
VILA NOVA et al., 2018.	Evaluation of the humoral immune response induced by vaccination for canine distemper and parvovirus: a pilot study	Nobivac® Puppy Nobivac® DHPPi	154 (PVC-2) $\geq 10^{7.0}$ TCID ₅₀	20 perros entre 6 semanas ADM+ (5 Grupo A), 8 - 12 semanas ADM + (8 Grupo B) y 3.7 - 18 años (7 Grupo C)	2 dosis Grupo A y Grupo B con 3 - 4 semanas entre dosis	1 - 3 meses	ELISA indirecto (TiterCHE K® CDV-CPV) y medición de la absorbancia en un espectrofotómetro	A: 2 dosis no son suficientes para llegar a niveles protectores. B: 2 dosis son suficientes para llegar a títulos protectores. Grupo C: 60% presentaba títulos de anticuerpos protectores. Se estima que la seroreversión de PVC-2 es de 7.63 años. Los ADM intervienen en la vacunación temprana.	III	B

BOUVET et al., 2018.	Compatibility between a rabies vaccine and a combined vaccine against canine distemper, adenovirus, parvovirus, parainfluenza virus and leptospirosis	EURICAN® DAPPi-Lmulti	CAG2 (PVC-2) $10^{4.9-7.1}$ CCID ₅₀	42 Beagle (14 Grupo A, 14 Grupo B y 14 Grupo C) de 7 - 9 semanas, ADM -	2 dosis con 4 semanas entre cada una	1 año y 1 mes	Sándwich ELISA	Una dosis induce títulos de anticuerpos altos contra PVC-2 en cachorros ADM-, independiente si se vacunaron también con Rabisin®.	II	B
CAVALLI et al., 2020.	Oral administration of modified live canine parvovirus type 2b induces systemic immune response	Canigen® Puppy 2b PO	PVC-39 (PVC-2b) $10^{5.6-7.5}$ TCID ₅₀	14 perros (11 de una camada Pointer Ingles y 3 mestizos) de 40 días, ADM+	1 dosis PO (13/14) y 2 dosis (1/14) con 15 días entre cada una	30 días	HI	La vacuna vía oral fue capaz de inducir una seroconversión activa en todos los cachorros con títulos de ADM 1:20-1:80 al inicio, sin reacciones adversas.	III	A
CUNHA et al., 2020.	Comparison of immunity against canine distemper, adenovirus and parvovirus after vaccination with two multivalent canine vaccines	V11 Elevencell Vac Vanguard® Plus 5/L4	Elevencell: - Vanguard®: NL-35-D (PVC-2) $\geq 10^{7.2}$ TCID ₅₀	56 perros adultos (30 hembras y 30 machos) de 3 - 10 años	2 dosis con 21 días entre cada una	6 semanas	Dot ELISA de fase sólida, kit ImmunoComb® (Biogal Galed Labs)	Ambas vacunas indujeron una respuesta inmune fuerte en adultos con títulos no protectores.	I	B
BERGMA NN et al., 2020.	Antibody response to canine parvovirus vaccination in dogs with hyperadrenocorticism treated with Trilostano	Nobivac® SHP	154 (PVC-2) $10^{7.0-8.4}$ TCID ₅₀	42 perros adultos (11 grupo HAC y 31 grupo Sano) de 7 - 16 años. 22 hembras y 20 machos	1 dosis	4 semanas	HI	54.5% de los individuos con HAC presentaron reacciones adversas a la vacuna y sin respuesta significativa a la dosis. La medición de anticuerpos es una excelente opción en perros con HAC para confirmar si hay títulos protectores presentes.	I	A

BERGMA NN et al., 2021.	Antibody response to canine parvovirus vaccination in dogs with hypothyroidism treated with Levothyroxine	Nobivac® SHP	154 (PVC-2) 10 ^{7.0-8.4} TCID ₅₀	29 perros adultos (6 grupo HipoTiroideo 23 grupo Sano) de 4 - 13 años. 21 hembras y 8 machos	1 dosis	4 semanas	HI	El 33% de los individuos con HypoT presenta reacción adversa a la vacuna y sin respuesta significativa a la dosis. No se recomienda la revacunación de perros adultos que tengan anticuerpos preexistentes.	I	A
SHAMS et al., 2022.	The first evaluation of the effectiveness of canine vaccination schedule by two commercial vaccines in Iran	Biocan® DHPPi+L Duramune® Max 5 + LCI/GP	Biocan®: Bio 12 (PVC-2) 10 ^{4.5-5.5} TCID ₅₀ Duramune®: 2001 (PVC-2b)	24 Terrier (grupo A, B y control) 12 hembras y 12 machos de 8 semanas ADM+	3 dosis con 4 semanas entre cada una	4 10 semanas	HI y kit ELISA indirecto (Parvo Ab)	PVC-2: Realizan seroconversión con 2 dosis en individuos ADM+. PVC-2b: Realizan seroconversión con 1 sola dosis, logrando títulos de anticuerpos protectores más rápido en individuos ADM+.	I	A
THIBAUT et al., 2022.	Compatibility between a rabies vaccine and two canine combined vaccines against canine distemper, adenovirus, parvovirus, parainfluenza virus disease and leprospirosis, with or without canine coronavirus	Recombitek®C 8 Recombitek®C 6/CV	780916 (PVC-2) ≥10 ^{3.3} FAID ₅₀	25 Beagle (grupo A, B, C, D y E) libres de ADM >15 semanas	2 dosis con 21 días entre cada una	12 semanas	Sándwich ELISA	Todos los cachorros ADM- hicieron seroconversión bastante fuerte contra PVC-2 luego de una sola dosis. La administración de una vacuna contra Rabia (Rabisin) no intervino en la respuesta inmune.	II	B

GR: Grado de recomendación, NE, Nivel de evidencia, FAID₅₀: Dosis infecciosa del 50% por ensayo de inmunofluorescencia, TCID₅₀: Dosis infecciosa en el 50% del cultivo tisular, CCID₅₀: Dosis infecciosa en el 50% del cultivo celular, HI: Inhibición de la hemoaglutinación, ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, ADM: Anticuerpos derivados de la madre, DDI: Duración de inmunidad, CDV: Virus del distemper canino, PVC-2/CPV/PVC: Parvovirus canino tipo 2, PVC-2b: Parvovirus canino tipo 2b, PO: vía oral, HypoT: Hipotiroidismo, HAC: Hiperadrenocortisismo.

ANEXO 2: Clasificación de artículos científicos relacionados a la inmunogenicidad de vacunas que contienen PVC-2 o PVC-2b y su respuesta a una prueba de desafío viral, junto a la especificaciones de cada estudio entre el año 2004 – 2014 obtenidos de la revisión sistemática.

Autores y año de publicación	Título del artículo	Nombre comercial de la vacuna	Cepa y dosis antigénica	Número de individuos y su edad	Dosis y tiempo entre ellas	Tiempo de seguimiento	Prueba de inmunogenicidad	Desafío y dosis	Resumen	N	G
ABDELM AGID <i>et al.</i>, 2004.	Evaluation of the efficacy and duration of immunity of a canine combination vaccine against virulent parvovirus, infectious canine hepatitis virus, and distemper virus experimental challenges	Galaxy® DA2PPv	SAH (PVC-2b) $\geq 10^{5.1}$ FAID ₅₀	19 Beagle (10 grupo Vacunado, 4 Control Adulto, 5 Control Cachorro) de 7 - 8 semanas ADM-	2 dosis con 3 semanas entre cada una	4.6 años	SNT	10 ^{4.1} TCID ₅₀ /ml aislado PVC-2b por vía oronasal	Grupo vacunado: 100% sin signos, leucopenia o excreción viral en las heces post desafío. La vacuna de PVC-2b mostró una DDI por más de 4 años, protegiendo de PVC-2 y su mortalidad luego del desafío.	II	A
GILL <i>et al.</i>, 2004.	Three-Year Duration of Immunity for Canine Distemper, Adenovirus, and Parvovirus After Vaccination with a Multivalent Canine Vaccine	Duramune® Adult	PVC-2b $\geq 10^{5.5}$ TCID ₅₀	40 perros (32 grupo A y 8 grupo B control) de 6 - 8 semanas ADM-	2 dosis con 3 semanas entre cada una	3.1 años	SNT	Aislado de PVC-2b por vía oronasal (3ml)	Sin diferencia significativa entre vía IM o SC. La vacuna de PVC-2b proporcionó protección contra el desafío de PVC-2b, previniendo los signos clínicos, leucopenia y la diseminación viral, además de demostrar una DDI ≥ 3 años.	II	A

GORE <i>et al.</i>, 2005.	Three-Year Duration of Immunity in Dogs Following Vaccination Against Canine Adenovirus Type-1, Canine Parvovirus and Canine Distemper Virus	Continuum® DAP	154 (PVC-2)	41 Beagle (23 grupo vacunado y 18 grupo control) con edad promedio de 7.1 semanas ADM-	2 dosis con 4 semanas entre cada una	3 años y 3 meses	HI	Aislado de campo PVC-2b por vía oral y nasal	Vacuna de PVC-2 protege completamente del desafío PVC-2b y posee DDI mínima de 3 años,	II	A
LARSON Y SCHULTZ, 2008.	Do two current canine parvovirus type 2 and 2b vaccines provide protection against the new type 2c variant?	Galaxy® DA2PPv Continuum® DAP	Galaxy®: SAH (PVC-2b) $\geq 10^{5.1}$ FAID ₅₀ Continuum®: 154 (PVC-2).	28 perros (9 Grupo PVC-2, 9 Grupo PVC-2b y 10 Grupo Control) de 12 semanas ADM-	1 dosis	7 semanas	HI	10 ⁶ TCID ₅₀ /ml aprox. aislado PVC-2b y PVC-2c por vía oral y/o nasal	Ambas vacunas (PVC-2 y PVC-2b) protegen contra la nueva variante PVC-2c y contra PVC-2b siendo suficiente 1 dosis para proteger contra las variantes en cachorros ADM-, sin mostrar signos clínicos, leucopenia y diseminación viral por las heces.	I	A
SPIBEY <i>et al.</i>, 2008.	Canine parvovirus type 2 vaccine protects against virulent challenge with type 2c virus	Nobivac® DHPPi	154 (PVC-2) $\geq 10^{7.0}$ TCID ₅₀	12 Beagle (6 Grupo Control y 6 Grupo Vacunado) de 8 - 12 semanas ADM-	1 dosis	9 semanas	HI y SNT	10 ^{5.0} TCID ₅₀ /ml aislado PVC-2c por vía oral (1 ml)	La vacuna con PVC-2 genera una respuesta inmune robusta a PVC-2, sin signos clínicos, leucopenia y diseminación viral. Además, están completamente protegidos contra un desafío de cualquier variante de PVC-2.	II	A
VON REITZEN STEIN <i>et al.</i>, 2012.	Cross Protection of Vanguard 5L4-CV Vaccine against Virulent Canine Parvovirus-2c Circulating in the USA	Vanguard® Plus L4-CV	NL-35-D (PVC-2) $\geq 10^{7.0}$ TCID ₅₀	30 Beagle (10 Grupo Control y 20 Grupo Vacunación) 6 - 8 semanas y ≥ 1 kg. ADM-	2 dosis con 3 semanas entre cada una	10 semanas	SNT	Aislado de PVC-2c por vía oronasal (2 ml oral y 1ml nasal)	Grupo vacunado no presentó signos clínicos, leucopenia y excreción viral en heces post desafío. La vacuna de PVC-2 inmunizó activamente cachorros ADM- contra un desafío de PVC-2c.	II	A

WILSON <i>et al.</i>, 2013.	Vaccination of dogs with Duramune DAPPi+LC protects against pathogenic canine parvovirus type 2c challenge	Duramune® DAPPi+LC	SAH (PVC-2b) 10 ^{4.7-6.5} TCID ₅₀	7 Beagle (5 Grupo tratamiento y 2 Grupo Control) de 8 - 9 semanas ADM-	2 dosis con 3 semanas entre cada una	8 semanas	HI y SNT	10 ⁵ TCID ₅₀ /ml aislado 7/97 de PVC-2c vía oral (1ml)	La vacuna de PVC-2b los protegió contra la enfermedad clínica, leucopenia y la excreción del virus en las heces luego del desafío altamente virulento.	II	A
JEOUNG <i>et al.</i>, 2014.	Evaluation for Protective Effect of CPV-2 and CPV-2b Vaccines against a Korean CPV-2a Isolate in pups	Nobivac® DHPPi+L Quantum® DA2PPvL	Nobivac®: 154 (PVC-2) ≥10 ^{7.0} TCID ₅₀ Quantum®: SAH (PVC-2b) ≥10 ^{5.1} TCID ₅₀	20 mestizos (8 Grupo 1, 8 Grupo 2 y 4 Grupo control) de 9 semanas ADM +	3 dosis con 3 semanas entre cada una	10 semanas	HI	10 ⁶ TCID ₅₀ /ml asilado VR00174 de PVC-2a vía oral (1ml)	PVC-2b llega en 3 semanas al doble de títulos que el PVC-2. A las 8 semanas ambas generan los mismos niveles de títulos de anticuerpos. Las vacunas PVC-2 y PVC-2b son efectivas en prevenir la infección causada por PVC-2a.	II	A
WILSON <i>et al.</i>, 2014a.	The administration of a single dose of a multivalent (DHPPiL4R) vaccine prevents clinical signs and mortality following virulent challenge with canine distemper virus, canine adenovirus or canine parvovirus	Versican Plus DHPPi/L4R	Bio12/B (PVC-2b) 10 ^{4.3-6.6} TCID ₅₀	7 perros (5 vacunados y 2 control) ADM- de 6 semanas	1 dosis	6 semanas	SNT	10 ^{6.8} TCID ₅₀ /ml aislado 212/98 de PVC-2b vía oronasal (1ml oral y 1ml intranasal)	Una sola administración de un título mínimo de vacuna PVC-2b a cachorros de 6 semanas de edad ADM- es eficaz y previene tanto los signos clínicos como la mortalidad, la leucopenia y la excreción del virus causado por PVC-2b.	II	A

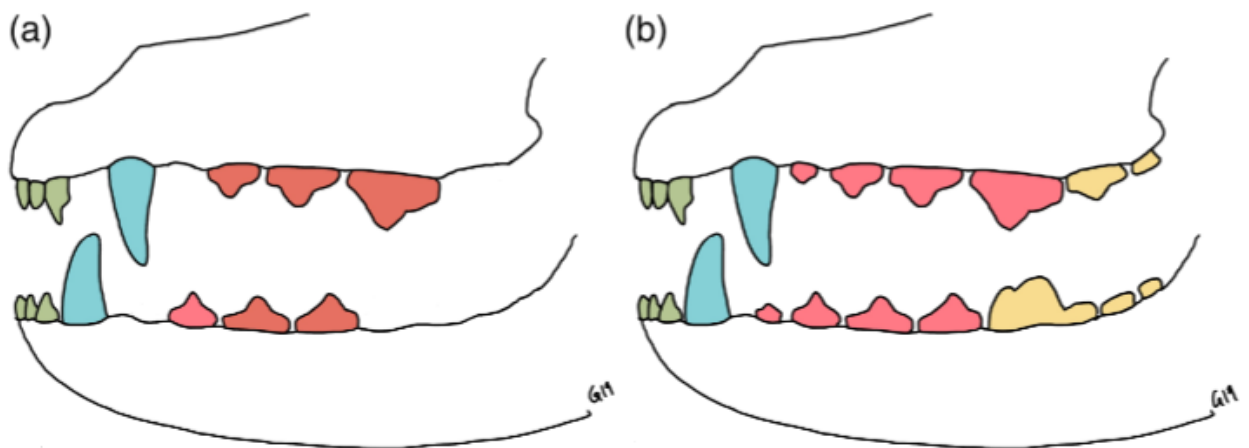
WILSON et al., 2014b.	Influence of maternally-derived antibodies in 6-week old dogs for the efficacy of a new vaccine to protect dogs against virulent challenge with canine distemper virus, adenovirus or parvovirus	Versican Plus DHPPi/L4R	Bio12/B (PVC-2b) 10 ^{4.3-6.6} TCID ₅₀	15 Beagle (5 Grupo control ADM+, 5 Grupo ADM+, 5 Grupo ADM-) de 6 semanas	2 dosis con 3 semanas entre cada una	10	SNT	10 ^{6.6} TCID ₅₀ /ml aislado 212/98 de PVC-2b vía oronasal (1ml oral y 1ml intranasal)	ADM+: Requieren de 2 dosis para realizar seroconversión. ADM-: Realizan seroconversión con una dosis. Vacuna PVC-2b es eficaz en presencia o ausencia de ADM, previniendo signos clínicos, leucopenia y excreción viral de PVC-2b por las heces.	II	A
WILSON et al., 2014c.	Vaccination of dogs with canine parvovirus type 2b (CPV-2b) induces neutralising antibody responses to CPV-2a and CPV-2c	Versican Plus DHPPi/L4R	Bio12/B (PVC-2b) 10 ^{4.3-6.6} TCID ₅₀	ADM: 15 Beagle (5 Grupo control ADM+, 5 Grupo ADM+, 5 Grupo ADM-) de 6 semanas. DDI: 7 Beagle seronegativos (5 Grupo DDI y 2 control) de 6 semanas	2 dosis con 3 semanas entre cada una	10	SNT	10 ^{6.3} TCID ₅₀ /ml aislado 212/98 de PVC-2b vía oronasal (1ml oral y 1ml intranasal)	ADM-: Realizaron seroconversión posterior a la 1ra dosis. ADM+: Realizaron seroconversión posterior a la 2da dosis. DDI: Individuos permanecen con títulos de anticuerpos protectores por la duración del estudio, 1 año. La vacuna de PVC-2b fue protectora contra otros derivados de PVC-2b y estimula una gran respuesta serológica a PVC-2a, PVC-2c y más bajos a PVC-2.	II	A

GR: Grado de recomendación, NE, Nivel de evidencia, TCID₅₀: Dosis infecciosa en el 50% del cultivo tisular, FAID₅₀: Dosis infecciosa del 50% por ensayo de inmunofluorescencia, ADM: Anticuerpos derivados de la madre, DDI: Duración de inmunidad, SNT: Prueba de seroneutralización, HI: Inhibición de la hemoaglutinación, PVC-2/CPV-2: Parvovirus canino tipo 2, PVC-2a/CPV-2a: Parvovirus canino tipo 2a, PVC-2b/CPV-2b: Parvovirus canino tipo 2b, PVC-2c/CPV-2c: Parvovirus canino tipo 2c, IM: Intramuscular, SC: Subcutáneo.

ANEXO 3: Estimación de la edad en perros por medio de la examinación de los dientes.

Erupción de dientes en perros			
Diente deciduo	Edad Estimada	Diente permanente	Edad Estimada
Incisivo deciduo 1	4 - 5 semanas	Incisivo 1	4 meses
Incisivo deciduo 2	4 - 5 semanas	Incisivo 2	4 ½ meses
Incisivo deciduo 3	3 - 4 semanas	Incisivo 3	5 meses
Canino deciduo	3 - 4 semanas	Canino	5 - 6 meses
Premolar deciduo 2	4 - 6 semanas	Premolar 1	4 - 5 meses
Premolar deciduo 3	4 - 6 semanas	Premolar 2	5 - 6 meses
Premolar deciduo 4	4 - 6 semanas	Premolar 3	5 - 6 meses
		Premolar 4	5 - 6 meses
		Molar 1	4 - 5 meses
		Molar 2	5 - 6 meses
		Molar 3	6 - 7 meses

Merck, 2022.



Nomenclatura de los dientes en perros: incisivos (verde), canino (azul), premolar (rojo), molar (amarillo) a) dentición primaria, b) dentición permanente, modificado de Niemiec *et al.*, 2020.