

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Descripción de la Leucemia Viral Felina a través del modelo de
“Historia Natural de la Enfermedad y Niveles de Prevención” de
Leavell y Clark.**

Nicole Alessandra Rueda González

Medicina Veterinaria

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico Veterinario

Quito, 18 de mayo de 2023

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA**

**Descripción de la Leucemia Viral Felina a través del modelo de
“Historia Natural de la Enfermedad y Niveles de Prevención” de
Leavell y Clark.**

Nicole Alessandra Rueda González

Nombre del profesor, Título académico

Lenin Vinueza M.Sc DMVZ

Quito, 18 de mayo de 2023

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Nicole Alessandra Rueda González

Código: 00205527

Cédula de identidad: 1751879600

Lugar y fecha: Quito, 18 de mayo de 2023

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

RESUMEN

La Leucemia Viral Felina es una infección causada por un Retrovirus que genera alteraciones de médula ósea, inmunosupresión y neoplasias hematopoyéticas. Se trata de una de las enfermedades infecciosas más comunes en felinos domésticos, asociada a una alta mortalidad debido a los desórdenes que causa y las infecciones secundarias a las que predispone. El modelo de Leavell y Clark de la “Historia Natural de la Enfermedad y Niveles de Prevención” permite sistetizar la información a través de esquemas para que resulten comprensible y fácilmente manejables por los usuarios. En el presente trabajo se realizó una recopilación de información actualizada sobre Leucemia Viral Felina y se diseñaron dos esquemas a partir del modelo planteado, donde se resumieron todos los elementos fundamentales sobre Leucemia Viral Felina. Esto permitirá contar con una recopilación de fácil acceso de la información actualizada disponible sobre esta enfermedad para futura referencia. Asimismo, se destacan inconsistencias que fomentan a que se continúe investigando y generando material que permita controlar la propagación de esta enfermedad y mejorar la calidad de vida de pacientes infectados.

Palabras clave: leucemia, viral, felina, enfermedad, infecciosa, medicina, felina, salud, pública, descripción.

ABSTRACT

Feline viral leukemia is an infection caused by a Retrovirus that generates bone marrow alterations, immunosuppression and hematopoietic neoplasia. It is one of the most common infectious diseases in domestic felines, associated with high mortality due to the disorders it causes and the secondary infections to which it predisposes. The Leavel and Clark's model "Natural History of Disease & Levels of Prevention" allows to synthesize the information through schemes to make them understandable and easily manageable by users. In the present work, a compilation of updated information on Feline Viral Leukemia was carried out and two schemes were designed based on the proposed model, where all the fundamental elements on Feline Viral Leukemia were summarized. This will allow to have an easily accessible compilation of available up-to-date information on this disease for future reference. Likewise, inconsistencies are highlighted that encourage further research and generation of material that allows controlling the spread of this disease and improving the quality of life of infected patients.

Key words: feline, viral, leukemia, disease, infectious, feline, medicine, public, health, description.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción	9
Desarrollo del Tema.....	12
METODOLOGÍA	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	24
Conclusiones	29
Referencias bibliográficas	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1. Elementos del período prepatogénico, patogénico y postpatogénico de la Leucemia Viral Felina según el modelo de Historia Natural de la Enfermedad de Leavell y Clark.	19
Figura N° 2. Elementos de los niveles de prevención de la Leucemia Viral Felina según el modelo de Historia Natural de la Enfermedad de Leavell y Clark.	24

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Viral Felina es una infección causada por un virus de RNA con envoltura (FeLV) perteneciente al género Gammaretrovirus de la familia Retroviridae. Existen tres subtipos principales de FeLV, los cuales son clasificados según las proteínas de su envoltura y están relacionados a la manifestación clínica de la enfermedad (Morishita et al., 2023). FeLV-A asociado a anemia macrocítica, FeLV-B asociado a linfoma y FeLV-C asociado a anemia aplásica (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020; Willett & Hosie, 2013). También se habla de dos subtipos virales adicionales: FeLV-D y FeLV-T que continúan en investigación. En términos generales, FeLV genera inmunosupresión, desórdenes de médula ósea y neoplasias hematopoyéticas (Sykes & Hartmann, 2014).

La transmisión del virus se produce principalmente de forma horizontal mediante contacto directo con secreciones, en particular la saliva. Las mordidas, el comportamiento de grooming o el uso de comederos comunitarios son factores de riesgo. La transmisión vertical también puede ocurrir por medio del grooming que realizan la madre a sus crías, o por medio de la leche. El virus también puede ser excretado en las heces u orina el animal infectado, aunque esto es menos frecuente. La transmisión por fómites es poco probable, ya que se trata de un virus que no puede sobrevivir por largos periodos del tiempo fuera de su hospedador (Sykes & Hartmann, 2014). Sin embargo, existe la posibilidad de que exista una transmisión de carácter iatrogénico a través de transfusiones de sangre, de tal manera que cualquier gato que vaya a ser utilizado como donante de sangre, debe ser testeado tanto para FeLV, como para Virus de Inmunodeficiencia Felina (Acosta, 2019).

La enfermedad tiene distintas presentaciones. La infección progresiva es aquella de mayor preocupación puesto que el sistema inmunológico no logra controlar la infección, de tal manera que la replicación viral pasa al sistema linfóide hasta alcanzar la médula ósea, tejido epitelial

glandular y mucosas. En esta fase es donde la viremia del paciente es elevada y persistente, con un significativo potencial de infectar a otros felinos de por vida (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020). En contraste, está la infección regresiva, la cual está determinada por un sistema inmune competente que logra contener la replicación viral pasado un tiempo limitado de infección. En este cuadro, a pesar de que el paciente no es un foco infeccioso persistente, el material genético viral se ha integrado en las células mieloides, de manera que el virus se mantiene latente y puede reactivarse ante un episodio de estrés o inmunosupresión. Por último, existe la infección abortiva, donde no hay inclusión del provirus en las células mieloides del paciente, y la infección atípica o focal, donde la infección puede limitarse a órganos particulares como glándula mamaria o vejiga urinaria (Plaza, 2014). De cualquier manera, al tratarse de una interacción virus – huésped compleja, el tratamiento y pronóstico del paciente variará según el cuadro infeccioso que presente (Capozza et al., 2021).

La importancia de FeLV radica en que es una de las enfermedades infecciosas más comunes en felinos domésticos, asociada a una alta mortalidad ya que se trata de una condición que genera alteraciones tanto citoproliferativas –por ejemplo, neoplasias–, así como citosupresoras –anemias o inmunodeficiencias– (Capozza et al., 2021). Sin embargo, no está limitada a gatos domésticos, ya que el virus también ha sido identificado en félidos silvestre (Sykes & Hartmann, 2014). Es una patología de distribución mundial, que en Ecuador ha presentado una prevalencia variada (Acosta Rodríguez, 2019; Plaza, 2014). A pesar de ello, se ha reportado una disminución en el número de casos a nivel global asociado a la concienciación sobre la tenencia responsable de mascotas, además de la promulgación de la aplicación de vacunas contra este virus (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020). A pesar de que existen documentos que recopilan la información más reciente sobre FeLV, no se ha utilizado hasta la actualidad un acercamiento hacia la misma utilizando el modelo de “Historia Natural de la Enfermedad y Niveles de Prevención” de Leavell y Clark. La gran ventaja que este modelo provee es que

permite realizar una recopilación extensiva y minuciosa de todos los componentes que conforman una enfermedad, y facilita su integración mediante la presentación de los mismos en un esquema que incluya los tres períodos distintos: período prepatogénico, patogénico y postpatogénico, así como los tres niveles de prevención (Jaramillo & Martínez, 2010). Esto permite tener el panorama completo con respecto a una enfermedad para así generar estrategias que disminuyan el riesgo de adquirirla y también reduzcan las complicaciones asociadas a su aparición (Kisling & Das, 2023).

El objetivo de este escrito fue representar la información actualizada disponible sobre Leucemia Viral Felina según el modelo de “Historia Natural de la Enfermedad y Niveles de Prevención” de Leavell y Clark. Para esto, se utilizó dicho modelo como base para organizar y redactar una descripción breve de FeLV. Asimismo, se diseñó y estructuró un esquema sobre la información actualizada de FeLV a partir de los componentes del modelo planteado.

DESARROLLO DEL TEMA

METODOLOGÍA

Se realizó una recopilación de información de menos de 10 años (período comprendido entre 2013-2023) sobre Leucemia Viral Felina, incluyendo publicaciones científicas, investigaciones, tesis universitarias y revisiones de literatura. Se utilizó las siguientes bases de datos: PubMed, Elsevier, Google Scholar y Research Gate. Los términos claves que se incluyeron en orden aleatorio para realizar este escrito fueron *feline leukemia virus*, *cat(s)*, *feline medicine*, *pathogenesis*, *transmission*, *treatment*, *diagnosis*, *prevention*, *vaccines*, *outdoor cats*. En caso de requerirse alguna búsqueda adicional sobre algún componente más específico, se usaron términos complementarios. Cabe mencionar que la búsqueda se realizó principalmente en 2 idiomas: inglés y español.

Los resultados de la búsqueda fueron evaluados de forma cualitativa y la información que se consideró pertinente y útil fue organizada en los distintos componentes que conforman el modelo de “Historia Natural de la Enfermedad y Niveles de Prevención” de Leavell y Clark, que comprende el período prepatogénico, patogénico y postpatogénico, así como la prevención primaria, secundaria y terciaria. Asimismo, se realizó una descripción precisa de cada uno de los elementos de FeLV.

Por último, se diseñó y elaboró dos esquemas a partir del modelo planteado de Leavell y Clark en el libro de Jaramillo y Martínez (2010), donde se resumieron todos los elementos fundamentales sobre Leucemia Viral Felina.

RESULTADOS

Para realizar este trabajo se utilizaron 37 publicaciones obtenidas de las bases de datos. A continuación, se detalla la información correspondiente a los elementos que forman parte del esquema de Historia Natural de la Enfermedad y Niveles de Prevención de Leavell y Clark.

Período Prepatogénico

Agente etiológico

El agente etiológico es un virus de ARN de cadena simple que pertenece al género Gammaretrovirus de la familia Retroviridae (FeLV). Está compuesto por una envoltura de membrana fosfolipídica que obtiene a partir de las células infectadas del hospedador, donde se encuentra una glicoproteína de superficie gp70 y una proteína transmembranal p15E (Sykes & Hartmann, 2014). Adicionalmente, tiene una cápside icosaédrica con una proteína de matriz p15 MA y la proteína p27, de importancia diagnóstica debido a su naturaleza soluble en plasma (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020). El genoma contiene tres genes fundamentales para su replicación y ensamblaje: el gen *gag* que codifica para proteínas estructurales, el gen *env* que codifica para la proteína gp70 y p15E, y por último el gen *pol* que codifica para las enzimas transcriptasa reversa, proteasa e integrasa (Rolph & Cavanaugh, 2022).

Existen tres subtipos virales principales: FeLV-A, FeLV-B y FeLV-C, los cuales varían en cuanto a los receptores con los cuales la glicoproteína gp70 interactúan, así como lo signos clínicos que generan. FeLV-A se une al receptor transportador de tiamina THTR1, FeLV-B al simportador de fosfato Pit1 y Pit2, y FeLV-C al transportador hemo FLVCR1 (Willett & Hosie, 2013). También se habla de dos subtipos virales adicionales: FeLV-D y FeLV-T. Todavía se desconoce el potencial patogénico del primero mencionado, mientras que el segundo ha demostrado tropismo por los linfocitos T CD4+ (Canto-Valdés et al., 2019; Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020).

Es un virus inestable en el medio ambiente que se destruye fácilmente con detergentes y desinfectantes de uso común, de manera que su persistencia ambiental es de escasa a nula (Little et al., 2020).

Huésped

FeLV afecta principalmente a felinos domésticos, sin embargo, existen reportes de infección en felinos silvestres como ocelotes (Villalba-Briones et al., 2022), yaguarundí (Filoni et al., 2017), huiñas (Mora et al., 2015), jaguares (Silva et al., 2016), panteras de Florida (Chiu et al., 2019), e incluso tigres siberianos (Huang et al., 2022).

Ambiente

FeLV es una enfermedad de distribución mundial con una estrecha relación con el estilo de vida outdoors debido a una probabilidad mayor de interactuar con felinos infectados (Kokkinaki et al., 2021).

Cadena Epidemiológica

El FeLV se transmite principalmente de manera horizontal mediante contacto con saliva y sangre, aunque también con otros fluidos corporales tales como leche, orina, heces, lágrimas, secreciones nasales y aquellas de origen reproductivo (Canto-Valdés et al., 2019). Instrumental contaminado con material biológico tiene un potencial casi nulo para transmisión indirecta debido a la inestabilidad del virus fuera del hospedador, siempre y cuando exista una desinfección adecuada (Little et al., 2020).

La transmisión vertical se da de forma transplacentaria por parte de madres infectadas a los fetos, aunque también puede ocurrir un contagio durante el parto o a través de la lactancia (Hartmann, 2011). También existe la posibilidad de transmisión iatrogénica a través de

transfusiones sanguíneas cuando se utiliza donadores avirémicos en etapa regresiva (Nesina et al., 2015).

Período Patogénico

Etapa Subclínica

La literatura describe que, por lo general, el virus ingresa mediante la mucosa oronasal, en la cual inicia un proceso de replicación en el tejido linfoide local, particularmente dentro de los linfocitos y monocitos, y se extiende al resto de tejidos a través de circulación periférica. Una vez que alcanza la médula ósea, ataca a precursores de la línea roja, blanca y plaquetaria (Alvarez, 2020).

La interacción entre el receptor celular y la glicoproteína de superficie gp70 es lo que facilita el ingreso del virus a la célula del hospedador. Una vez dentro, se genera una copia del ARN viral a ADN mediante una transcriptasa inversa, que posteriormente es integrado al genoma del hospedador como “provirus” asistido por la integrasa. Es el provirus el que permite que se dé la replicación de viriones en un paciente regresivo cuya infección se ha mantenido latente y que pueda reactivarse de nuevo (Willett & Hosie, 2013). Una vez que el ARN viral se ha producido, también se sintetizan las proteínas previamente mencionadas y se ensamblan partículas virales nuevas con una fracción de la membrana lipídica de la célula del hospedador que sirve como envoltura. Se liberan significativas cantidades de virus en sangre y saliva, y también se secretan proteínas de cápside p27 libres que permitirán detectar la viremia mediante pruebas de antígeno (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020).

FeLV se caracteriza por generar cuadros mieloproliferativos e inmunosupresores asociados a desórdenes de médula ósea (Sykes & Hartmann, 2014). El mecanismo por el cual el virus provoca oncogénesis del tipo linfomas y leucemias ocurre mediante la inserción o integración del provirus cerca de oncogenes localizados en el genoma del hospedador, como lo es el gen

myc, que, al afectar su expresión normal, se pierde la regulación del ciclo celular y se promueve la proliferación celular (Canto-Valdés et al., 2019).

Respecto a la inmunosupresión, la literatura señala que está relacionada a múltiples eventos que ocurren a nivel de médula ósea (Duda et al., 2020). En primer lugar, cuando hay replicación viral activa, se infectan células madre hematopoyéticas y células estromales, generando una supresión de la médula ósea con pérdida de estructura y/o funcionalidad. Cambios estructurales comunes que se han observado con FeLV son displasia mieloide, mieloptisis y mielofibrosis (Sykes & Hartmann, 2014). Los efectos generados son citopenias, reducción en las funciones quimiotácticas y fagocíticas de granulocitos, pérdida preferencial de linfocitos T CD4+, aunque también de CD8+ citotóxicos, proliferación limitada de linfocitos T por respuesta disminuida a mitógenos, producción disminuida de inmunoglobulinas y depleción del sistema del complemento. Se reporta también la formación de complejos antígeno-anticuerpo con partículas virales y proteínas libres gp70, p27 y p15E que pueden causar enfermedades autoinmunes como glomerulonefritis, uveítis o poliartritis al depositarse en lugares específicos del organismo (Hartmann, 2011).

Etapas Clínicas

El cuadro clínico que presenta un paciente FeLV positivo está determinado por el tipo de infección que cursa. Esto se establece durante la etapa subclínica, en la cual se está enfrentado el sistema inmune del paciente versus el virus, que depende de factores como la edad y el estado fisiológico del hospedador, el subtipo viral al que estuvo expuesto, la carga viral, entre otros (Rolph & Cavanaugh, 2022). En este sentido, existen cuatro tipos de infección, las cuales varían en cuanto a su manifestación clínica:

1. Infección progresiva: el sistema inmunológico del hospedador es incapaz de controlar la replicación viral, existe una viremia persistente que dura el resto de la vida del

paciente, con un potencial transmisor significativo (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020). El hospedador suele sucumbir ante las patologías y desórdenes asociados a FeLV, así como coinfecciones adquiridas por la inmunosupresión, por lo cual el pronóstico es desfavorable y su esperanza de vida reducida (Alvarez, 2020).

2. Infección regresiva: el sistema inmunológico del hospedador logra suprimir o controlar la replicación viral, la viremia se vuelve transitoria y después de un tiempo, el paciente deja de excretar el virus (Alvarez, 2020). Sin embargo, en este tipo de infección, ya se dio la integración del ADN proviral en el genoma celular del hospedador, por lo cual se mantiene “latente” y puede estar asociado a la manifestación de ciertos signos clínicos tales como la aparición de neoplasias hematopoyéticas (Hartmann, 2011).
3. Infección abortiva: el sistema inmunológico del hospedador neutraliza exitosamente la replicación viral, no se da la integración del provirus al genoma del hospedador y el individuo desarrolla anticuerpos (Sykes & Hartmann, 2014). No presenta signos clínicos.
4. Infección focal atípica: el sistema inmunológico logra limitar la replicación viral a tejidos determinados como glándulas mamarias, bazo, intestino delgado, entre otros. Se considera poco frecuente bajo circunstancias naturales (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020).

Algunos de los signos clínicos inespecíficos que están asociados a FeLV son episodios eméticos, caquexia y rinitis (Kokkinaki et al., 2021; Plaza, 2014). Un estudio incluso demostró cambios específicos en la morfología de los bigotes de felinos infectados con FeLV (Morishita et al., 2023). Sin embargo, el tiempo que toma desde la exposición viral hasta la manifestación de signos clínicos más específicos varía según la dinámica entre el sistema inmunológico del hospedador y el virus (Little et al., 2020). La mayoría de felinos positivos a FeLV presentan coinfecciones con el virus de peritonitis infecciosa felina, agentes patógenos del tracto

respiratorio superior, micoplasma, entre otros (Hartmann, 2011). En casos de coinfección con el Virus de la Inmunodeficiencia Felina, se ha observado un riesgo mayor de muerte ante enfermedades bacterianas (de Mello et al., 2023).

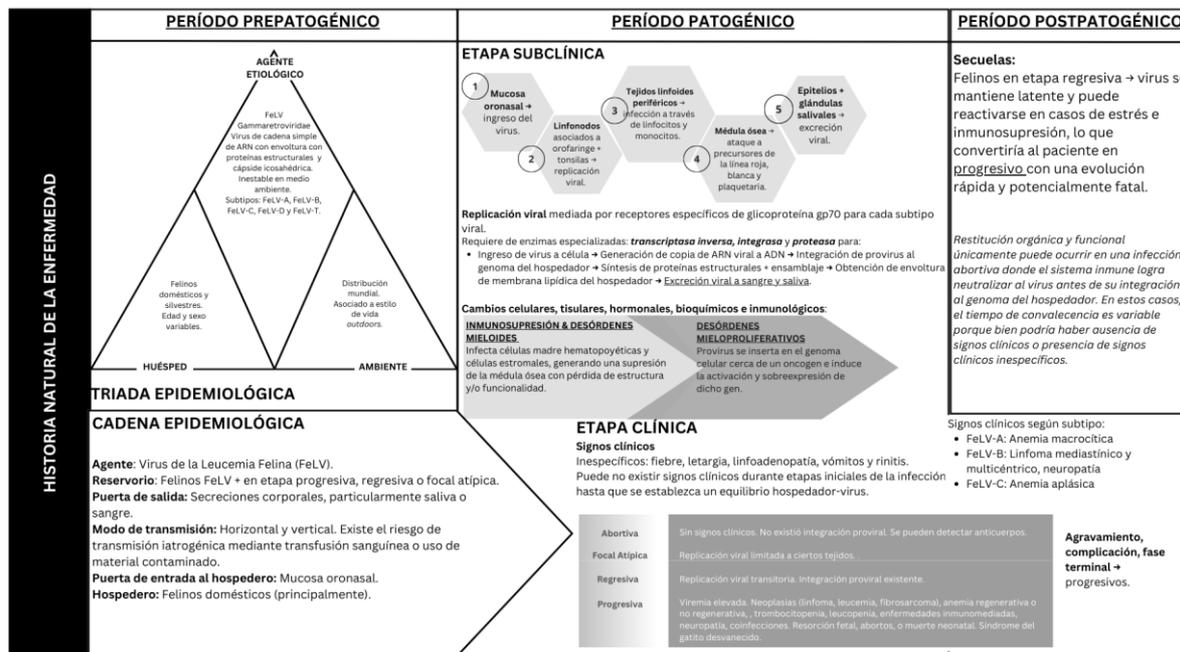
Con respecto a los hallazgos de laboratorio, se ha observado anemia, particularmente no regenerativa, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia con anomalías en la función plaquetaria (Hartmann, 2011). De hecho, algunos estudios han señalado la presencia de anemia al momento del diagnóstico de FeLV como un indicativo de pronóstico desfavorable (Spada et al., 2018). En la bioquímica sanguínea se ha observado hipoproteinemia con hipoalbuminemia, así como concentraciones bajas de urea, creatinina y ALT (Rungsuriyawiboon et al., 2022). También se ha reportado hiperlipidemia e hiperglobulinemia (Kokkinaki et al., 2021).

La causa principal de muerte en pacientes progresivos suelen ser las neoplasias hematopoyéticas, las más frecuentes en casos de FeLV siendo linfoma y leucemia (de Mello et al., 2023).

Período Postpatogénico

Los pacientes que hayan pasado por una infección abortiva son los únicos que posterior al curso de la enfermedad, no desarrollan ninguna secuela que los incapacite de por vida. De hecho, son los únicos cuya esperanza de vida es comparable con la de los felinos que no han estado expuestos a FeLV, puesto que no existió una integración del provirus a su genoma y cuentan con una inmunidad efectiva que los mantendrá protegidos ante nuevos desafíos (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020).

Figura N° 1. Elementos del período prepatogénico, patogénico y postpatogénico de la Leucemia Viral Felina según el modelo de Historia Natural de la Enfermedad de Leavell y Clark.



Prevención Primaria

Educación de la salud

Entre las recomendaciones para la prevención de esta enfermedad se encuentran aquellas asociadas a la adquisición de nuevos individuos, así como las medidas que se deben tomar con los ejemplares ya establecidos en un lugar. Para lo primero, se recomienda testear para FeLV a todos los felinos la primera vez que son adoptados o adquiridos, particularmente si existen otros congéneres que puedan contagiarse en caso de infección. Para los felinos ya existentes en un refugio y hogar, se los debe mantener en casa bajo un estilo de vida indoors donde se restrinja el contacto cercano con felinos potencialmente infectados o cuyo estado de FeLV sea desconocido, asimismo, se recomienda la esterilización para reducir comportamientos de deambulación y agresión hacia congéneres (Little et al., 2020).

Inmunizaciones

Dos de las vacunas más utilizadas para la inmunización contra FeLV son las recombinantes e inactivadas. La primera mencionada utiliza un vector vivo del virus de viruela del canario, mientras que la segunda contiene virus inactivados o inertes con capacidad nula de replicación y va acompañado de adyuvantes inmunoestimulantes (Stone et al., 2020; Stuke et al., 2014). La Asociación Americana de Practicantes Felinos recomienda testear a todos los felinos que llegan por primera vez, especialmente previo a una vacunación inicial. El protocolo de inmunización a las 8 semanas de edad de los felinos, seguido de una segunda dosis a las 3 a 4 semanas a partir de la primera. El booster se coloca un año después. Con respecto al protocolo de revacunación, los lineamientos indican que no es necesario revacunar felinos con riesgo nulo de exposición, mientras que los de alto riesgo se deben vacunar anualmente. Aquellos felinos que no sea posible determinar su estado FeLV, se los puede revacunar cada 2 años (Little et al., 2020).

Desinfección

Los retrovirus son inestables fuera del hospedador, se inactivan con rapidez en superficies secas así que su persistencia ambiental es limitada. Se recomienda el uso de detergentes y desinfectantes para una inactivación rápida (Little et al., 2020).

Prevención Secundaria

Diagnóstico Temprano

Las técnicas diagnósticas para detectar FeLV se basan en un acercamiento primario utilizando pruebas POC o “Point-Of-Care” que se pueden realizar en la práctica clínica rutinaria. Se fundamentan en técnicas serológicas de ELISA o inmunomigración donde se busca detectar el antígeno p27 soluble (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020).

El protocolo de detección de FeLV establecido por el European Advisory Board on Cat Diseases sugiere un acercamiento basado en la sospecha de exposición al virus. En caso de que el individuo se encuentre sano y el riesgo de exposición haya sido mínimo o nulo, se recomienda iniciar con una prueba rápida POC o ELISA que detecte antígeno p27 libre, indicativo de viremia. En caso de tener un resultado positivo junto a sospecha de exposición, se puede repetir la prueba a las 6 semanas o realizar un RT-PCR para detectar ARN viral una semana después. Asimismo, se puede usar el PCR como prueba confirmatoria ya que es el único método de diagnóstico que detecta ADN proviral, de manera que puede determinar si un paciente es progresivo y/o regresivo también (Hofmann-Lehmann & Hartmann, 2020; Rungsuriyawiboon et al., 2022).

Las técnicas diagnósticas se fundamentan en muestras de sangre, ya que los resultados en saliva han resultado contradictorios, de manera que los resultados no se consideran confiables (Canto-Valdés et al., 2019).

Tratamiento

La leucemia viral felina no se puede curar, sin embargo, en el mercado existen tratamientos inmunoestimulantes que buscan reducir el impacto que puede tener FeLV en la salud del hospedador como la zidovudina y el raltegravir. El primero es un análogo de nucleósido con capacidad de inhibir la transcriptasa inversa (Londoño & Rodríguez, 2021). Reduce la carga viral y mejora el estado inmunológico y clínico del paciente, sobre todo en felinos progresivos con signos neurológicos o estomatitis. Se usa a dosis de 5-10mg/kg PO cada 12 horas, sin embargo, la dosis elevada puede causar anemia no regenerativa (Little et al., 2020). El raltegravir es un antiretroviral que se ha usado en pacientes progresivos a dosis de 40mg/gato cada 12 horas, donde demostró una disminución hasta niveles indetectables en las cargas de ARN y ADN proviral en felinos infectados naturalmente. Una de sus principales ventajas es

que, a pesar de que el fármaco se metaboliza mediante la vía de gluconidación que es deficiente en felinos, no se observaron alteraciones clínicas, hematológicas ni bioquímicas en los pacientes (Gomez-Lucia et al., 2020).

Otros tratamientos utilizados son los interferones tipo 1, los cuales han demostrado propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas mediante el arresto del ciclo celular y la apoptosis. Se han probado dos tipos de interferones para FeLV. El interferón omega felino de uso parenteral ha demostrado una mejora en la supervivencia de felinos FeLV positivos, estimula inmunidad innata y reduce replicación viral. Sus beneficios pueden estar asociados a una mejoría en la función de proteínas de fase aguda, las actividades fagocíticas de macrófagos, el rol de los linfocitos NK y una excreción viral reducida. Asimismo, incrementa ciertas moléculas que podrían promover la detección del patógeno y la señalización en respuestas inmunológicas innata. También ha demostrado efectos inhibidores en la actividad de transcriptasa reversa (Li et al., 2017). Es el único licenciado por la Agencia de Medicina Europea para su uso en felinos. No obstante, el interferón Alfa humano también ha demostrado resultados exitosos en felinos leucemia positivo, además de contar con las ventajas de no ser tóxico, mantener un precio asequible ya que se requieren concentraciones bajas y ser de fácil administración oral por parte de los dueños. La administración es una vez al día en semanas alternas durante 4 meses, alcanzando una dosis total de 56 administraciones. En felinos ha demostrado mejoría en hallazgos de laboratorio hemograma y leucograma, sobre todo en el hematocrito y citopenias tipo neutropenia y linfopenia, mientras se administra el fármaco. Se cree que estimula regeneración de leucocitos tal vez mediante una reducción de la replicación del virus o estimulando la proliferación de linfocitos directamente. A pesar de tratarse de un interferón de especie diferente, nunca se detectaron anticuerpos anti INF- α humano en felinos tratados (Gomez-Lucia et al., 2020).

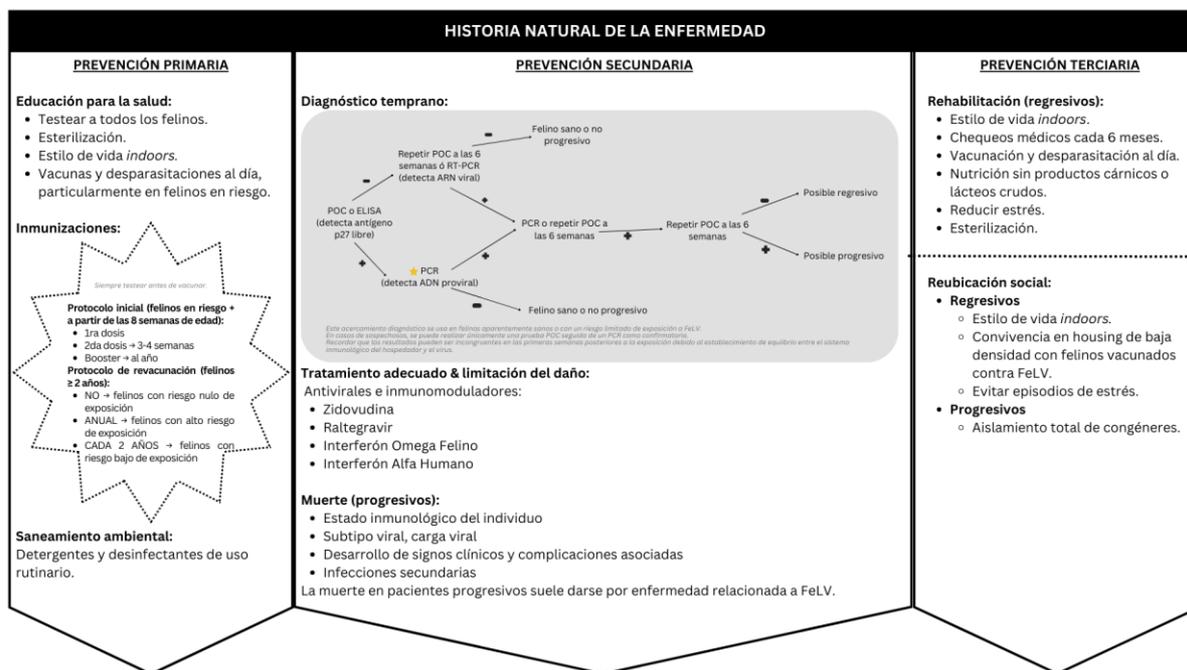
Se está estudiando la terapia de genes mediante la aplicación de diferentes tipos de vectores adenoasociados que permitan el ingreso de un sistema de endonucleasas CRISPR/SaCas9 para la edición genética en las células felinas infectadas con FeLV con el objetivo de inactivar el provirus, reducir la carga viral y así facilitar una respuesta inmune competente que reduzca el riesgo de desarrollar una infección progresiva. No obstante, los estudios se mantienen in vitro (Helfer-Hungerbuehler et al., 2021).

El tratamiento para linfoma y coinfecciones asociadas a FeLV se encuentran más allá del alcance de este trabajo, de manera que no serán discutidas en el presente escrito.

Prevención Terciaria

El manejo de un paciente leucemia positivo requiere de ciertos cuidados dependiendo del tipo de infección que esté cursando. Un paciente regresivo requiere de chequeos médicos y exámenes de laboratorio cada 6 meses, sus protocolos de vacunación y desparasitación deben estar al día, han de mantener una nutrición adecuada sin productos cárnicos o lácteos crudos para reducir riesgo de adquirir enfermedades transmitidas por alimentos. Es fundamental reducir estrés ambiental en hogares multicat mediante la provisión de suficientes recursos. Si el paciente es entero y se encuentra en condiciones para ingresar al quirófano, se debe esterilizar para reducir estrés asociado al estro y comportamientos de deambulación y agresión hacia congéneres. Asimismo, los pacientes regresivos deben mantener un estilo de vida indoors para prevenir adquirir otras enfermedades infecciosas y evitar contacto con otros gatos cuyo estado de salud sea desconocido, en caso de convivir con otros congéneres, estos deben estar vacunados. En el caso de pacientes progresivos, se debe mantener un aislamiento total de otros felinos (Little et al., 2020).

Figura N° 2. Elementos de los niveles de prevención de la Leucemia Viral Felina según el modelo de Historia Natural de la Enfermedad de Leavell y Clark.



DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue representar la información actualizada disponible sobre Leucemia Viral Felina según el modelo de “Historia Natural de la Enfermedad y Niveles de Prevención” de Leavell y Clark.

Con respecto al período prepatogénico, se encontró que la información sobre las características del agente etiológico coincidía entre autores. No obstante, se identificó información incongruente con respecto a la morfología genómica de FeLV, ya que algunos autores la describían como cadena simple (Hartmann & Hofmann-Lehmann, 2020; Rolph & Cavanaugh, 2022) mientras otros como cadena doble (Canto-Valdés et al., 2019; Sykes & Hartmann, 2014). Por otro lado, al hablar de las características del hospedador, varias fuentes mencionaron que tanto el sexo como la edad son un factor de riesgo para FeLV que se convierte en un determinante de la severidad de la infección, siendo los felinos menores a 4 meses los más vulnerables (Kokkinaki et al., 2021; Rungsuriyawiboon et al., 2022; Sykes & Hartmann, 2014;

Willett & Hosie, 2013). Entre otros factores de riesgo mencionados estaba tener acceso fuera de casa, pertenecer a viviendas *multicat* y tener enfermedades debilitantes crónicas como Virus de Inmunodeficiencia Felina (Rungsuriyawiboon et al., 2022). Esta información es importante puesto que permite establecer consideraciones particulares a una parte vulnerable de la población para protegerla de desarrollar un cuadro progresivo. Asimismo, se encontró que el virus ha sido identificado en varias especies silvestres (Villalba, et al, 2022; Filoni, et al, 2017; Mora, et al, 2015; Silva, et al, 2016; Chiu, et al, 2019; Huang, et al, 2022). En este sentido, es importante reconocer que existe una perturbación en el entorno natural que ha facilitado el ingreso del agente etiológico en poblaciones silvestres, lo que podría convertirse en un peligro severo para su supervivencia. La información coincidió en ambiente y en la cadena epidemiológica también.

En el período patogénico, se encontró que tanto la patogenia como los cambios celulares y tisulares de FeLV coincidían entre las publicaciones revisadas. La única excepción fue Hartmann (2011), que señaló que también existe la posibilidad de que ocurra supresión medular en pacientes regresivos donde no hay replicación viral activa, posiblemente debido a un mecanismo de expresión de antígenos en la superficie de aquellas células con provirus integrado. En la etapa clínica, los signos clínicos inespecíficos más comunes asociados a FeLV fueron vómitos y caquexia (Kokkinaki, et al, 2021; Plaza, 2014). Sólo Kokkinaki et al. (2021) encontró una relación fuerte entre rinitis y la presencia de FeLV. Otros signos clínicos asociados a FeLV descritos fueron linfadenopatías periféricas, neuropatías, fallas reproductivas, enfermedades inmunomediadas como anemia hemolítica inmunomediada, glomerulonefritis, uveítis con depósitos de complejos inmunológicos en el iris y cuerpo ciliar, y poliartritis crónica (Sykes y Hartmann, 2014). Se encontró que neonatos infectados de forma transplacentaria, durante el parto o a través de la leche materna, han desarrollado el “síndrome del gatito desvanecido”, donde hay una atrofia marcada del timo con degeneración cortical de

los linfonodos. Los individuos presentan muerte temprana con inmunosupresión severa (Hartmann, 2011). Por otro lado, los desórdenes mieloproliferativos más mencionados en FeLV fueron linfoma y leucemia. El primero mencionado se clasifica según su origen anatómico en alimentario o gastrointestinal, mediastínico, multicéntrico y extranodal, siendo el multicéntrico y mediastínico los más asociados a FeLV. Con respecto a la segunda mencionada, la leucemia linfoblástica aguda es la más común en casos de FeLV (Canto-Valdés, et al, 2019). La mayoría de publicaciones asociaron la muerte en felinos en etapa progresiva con los desórdenes generados por el virus. Por último, se encontró que los subtipos virales también determinan los signos clínicos que se pueden desarrollar. El subtipo FeLV-A induce anemia macrocítica con eritropoyesis incrementada, el subtipo B está asociado con linfoma mediastínico y multicéntrico, el subtipo C anemia aplásica y el subtipo T con inmunodeficiencias (Willet y Hosie, 2013; Hartmann y Hoffman-Lehmann, 2020; Sykes y Hartmann, 2014). Con respecto a la patogenicidad del subtipo D, se recomienda que se realicen más estudios que permitan determinar si presenta tropismo por algún tipo de célula.

En el período postpatogénico, únicamente se encontró información sobre las incapacidades que afectan a un felino en etapa regresiva, así como la esperanza de vida reducida en un paciente progresivo. Lo primeros mencionados vivirán bajo la limitación de que, ante cualquier episodio de estrés o inmunosupresión, su cuadro pueda reactivarse y ser potencialmente fatal (Little, et al, 2020). Los pacientes progresivos, por otro lado, presentan un promedio de 3 años de esperanza de vida una vez expuestos a FeLV (De Mello, et al, 2023). La restitución orgánica sólo se podría considerar posible en individuos en etapa abortiva, los cuales, por fortuna, son de los cuadros infecciosos más comunes en felinos naturalmente infectados (Hartmann y Hoffman-Lehmann, 2020).

Con respecto a los niveles de prevención, se encontró en la prevención primaria que la inmunización contra FeLV se puede considerar esencial en felinos de <1 año debido a la

susceptibilidad a contraer enfermedades infecciosas, así como un riesgo mayor de cursar una infección progresiva en caso de exposición a FeLV (Hartmann y Hoffman-Lehmann, 2020). En adultos con una exposición poco potencial al virus de leucemia felina, no se considera una vacuna esencial, aunque sí importante. En contraste, aquellos individuos en hogares *multicat* y en refugios, sí se trata de una vacuna que se debe colocar puesto que pueden existir posibles portadores cuya viremia se puede reactivar en casos de inmunosupresión asociada a estrés (Stone et al., 2020).

Hubo información conflictiva con respecto a los tipos de vacunas utilizados para FeLV. Por un lado, se mencionó que la vacuna inactivada produce una respuesta inmunológica mayor que la vacuna recombinante debido a la presencia de adyuvantes inmunoestimulantes (Patel et al., 2015; Stuke et al., 2014). Se ha reportado también, que la vacuna inactivada protege contra viremia persistente, así como la integración del provirus (Helfer-Hungerbuehler, et al, 2015). No obstante, Poulet, et al (2015) criticó estos resultados puesto que uno de los estudios había inducido inmunosupresión a través de corticoterapia a dosis elevadas que no se usan en la práctica real, y que afectan la inmunidad mediada por linfocitos T, que es la que utiliza la vacuna recombinante. Este tipo de críticas son las que hacen un llamado para realizar estudios donde se consideren este tipo de variables. Asimismo, evidencian otra problemática asociada a los lineamientos éticos que se tienen en consideración al diseñar este tipo de estudios experimentales.

De la misma manera, es importante destacar la existencia de estudios que respaldan una ausencia de beneficio del uso de inmunización de manera terapéutica en felinos infectados con FeLV (Helfer-Hungerbuehler et al., 2015; Stone et al., 2020). Esto es de alta importancia ya que desestima bajo evidencia la aplicación de vacunas a felinos progresivos o regresivos en la práctica diaria, y refuerza las recomendaciones de otros autores que promueven el testeo de todos los pacientes previo a la inmunización.

En la prevención secundaria, se encontraron acercamientos similares para el diagnóstico oportuno de la infección, siguiendo los lineamientos del European Advisory Board on Cat Disease (Hofmann-Lehmann y Hartmann, 2020; Little, et al, 2020). Los autores de las publicaciones revisadas coinciden en que la muestra ideal para la detección del virus es sangre entera, suero o plasma. Sin embargo, Little et al. (2020) también sugiere el uso de muestras de saliva para RT-PCR con objetivo de detección de individuos transmisores a través de presencia de ARN viral. Una ventaja de esta alternativa es que se puede usar en grupos de máximo 10 individuos, en los cuales la obtención de muestras de sangre puede verse dificultada. En términos generales, se recomienda utilizar PCR para confirmar cualquier resultado que salga positivo (Rungsuriyawiboon, et al, 2022).

Con respecto al tratamiento, la información asociada a los antivirales y a los interferones tipo 1 es similar entre sí. Destaca el detalle que los resultados con los que se cuentan hasta el momento han logrado evaluar beneficios terapéuticos que se limitan al tiempo de uso de los fármacos, es decir, que hay un efecto rebote de los efectos asociados a FeLV una vez interrumpido su uso (Boesch et al., 2015; Gomez-Lucia et al., 2020). En este sentido, se considera necesario contar con estudios que evalúen alternativas de uso prolongado de dichos fármacos para poder evitar dicho “efecto rebote” en la salud de felinos FeLV positivos.

Por último, en la prevención terciaria, se encontró una serie de lineamientos y recomendaciones sencillas (Little, et al, 2020; Hartmann y Hoffman-Lehmann, 2020) que buscan reducir las posibilidades de que un paciente regresivo cambie a etapa progresiva. Su importancia radica en que facilitan la aplicación de un manejo adecuado de pacientes que podrían convertirse en transmisores potenciales de una enfermedad infecciosa de gran escala, mientras que a la par, precautelan la salud y bienestar de pacientes ya infectados.

CONCLUSIONES

En los últimos años, se han generado abundantes estudios y publicaciones sobre las características de la Leucemia Viral Felina, abordando las características del agente etiológico, sus interacciones con el hospedador, las manifestaciones clínicas, técnicas de detección, alternativas de tratamiento e inmunizaciones. Esto ha facilitado representarla a través del modelo de “Historia Natural de la Enfermedad y Niveles de Prevención” de Leavell y Clark, lo que permitirá contar con una recopilación de fácil acceso de la información actualizada disponible sobre esta enfermedad para futura referencia. Asimismo, se destacan inconsistencias que fomentan a que se continúe investigando y generando material que permita controlar la propagación de esta enfermedad y mejorar la calidad de vida de pacientes infectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acosta Rodríguez, F. D. (2019). Determinación de la prevalencia y comparación de los factores de riesgo del virus de la leucemia felina (ViLeF) presente en los felinos domésticos de la ciudad de Quito [Bachelor Thesis, Quito: UCE]. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/19258>
- Alvarez, D. A. (2020). Fisiopatología, diagnóstico y prevención de leucemia viral felina. <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/3345>
- Boesch, A., Cattori, V., Riond, B., Willi, B., Meli, M. L., Rentsch, K. M., Hosie, M. J., Hofmann-Lehmann, R., & Lutz, H. (2015). Evaluation of the effect of short-term treatment with the integrase inhibitor raltegravir (Isentress) on the course of progressive feline leukemia virus infection. *Veterinary Microbiology*, 175(2-4), 167-178. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.10.031>
- Canto-Valdés, M. C., Bolio-González, M. E., Ramírez-Álvarez, H., & Cen-Cen, C. J. (2019). Aspectos epidemiológicos, clínicos y de diagnóstico del ViLeF y VIF: una revisión actualizada. *Ciencia y Agricultura*, 16(2), 57-77. <https://doi.org/10.19053/01228420.v16.n2.2019.9119>
- Capozza, P., Lorusso, E., Colella, V., Thibault, J. C., Tan, D. Y., Tronel, J. P., Halos, L., Beugnet, F., Elia, G., Nguyen, V. L., Occhiogrosso, L., Martella, V., Otranto, D., & Decaro, N. (2021). Feline leukemia virus in owned cats in Southeast Asia and Taiwan. *Veterinary Microbiology*, 254, 109008. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109008>
- Chiu, E. S., Kraberger, S., Cunningham, M., Cusack, L., Roelke, M., & VandeWoude, S. (2019). Multiple Introductions of Domestic Cat Feline Leukemia Virus in Endangered Florida Panthers. *Emerging Infectious Diseases*, 25(1), 92-101. <https://doi.org/10.3201/eid2501.181347>
- de Mello, L. S., Ribeiro, P. R., de Almeida, B. A., Bandinelli, M. B., Sonne, L., Driemeier, D., & Pavarini, S. P. (2023). Diseases associated with feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection: A retrospective study of 1470 necropsied cats (2010–2020). *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 95, 101963. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2023.101963>
- Duda, N. C. B., Ortiz, L. C., Valle, S. F., da Costa, F. V. A., Varela, A. P. M., Nunes, N. J. S., Okano, F. Y., Franco, A. C., Roehe, P. M., & González, F. H. D. (2020). Laboratory and clinical findings and their association with viral and proviral loads in cats naturally infected with feline leukemia virus. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 71, 101491. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101491>
- Filoni, C., Helfer-Hungerbuehler, A. K., Catão-Dias, J. L., Marques, M. C., Torres, L. N., Reinacher, M., & Hofmann-Lehmann, R. (2017). Putative progressive and abortive feline leukemia virus infection outcomes in captive jaguarundis (*Puma yagouaroundi*). *Virology Journal*, 14(1), 226. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0889-z>

- Gomez-Lucia, E., Collado, V. M., Miró, G., Martín, S., Benítez, L., & Doménech, A. (2020). Clinical and Hematological Follow-Up of Long-Term Oral Therapy with Type-I Interferon in Cats Naturally Infected with Feline Leukemia Virus or Feline Immunodeficiency Virus. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 10(9), 1464. <https://doi.org/10.3390/ani10091464>
- Hartmann, K. (2011). Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143(3-4), 190-201. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.003>
- Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R. (2020). What's New in Feline Leukemia Virus Infection. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 50(5), 1013-1036. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.05.006>
- Helfer-Hungerbuehler, A. K., Shah, J., Meili, T., Boenzli, E., Li, P., & Hofmann-Lehmann, R. (2021). Adeno-Associated Vector-Delivered CRISPR/SaCas9 System Reduces Feline Leukemia Virus Production In Vitro. *Viruses*, 13(8), 1636. <https://doi.org/10.3390/v13081636>
- Helfer-Hungerbuehler, A. K., Spiri, A. M., Riond, B., Grest, P., Boretti, F. S., & Hofmann-Lehmann, R. (2015). No benefit of therapeutic vaccination in clinically healthy cats persistently infected with feline leukemia virus. *Vaccine*, 33(13), 1578-1585. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.009>
- Hofmann-Lehmann, R., & Hartmann, K. (2020). Feline leukaemia virus infection: A practical approach to diagnosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(9), 831-846. <https://doi.org/10.1177/1098612X20941785>
- Huang, S., Li, X., Guo, L., You, D., Xie, W., Xu, H., Liu, D., Wang, Y., Zeng, X., Hou, Z., Liu, E., Ma, L., Yang, S., Chai, H., & Wang, Y. (2022). Prevalence of four viruses in captive Siberian tigers from Northeastern China. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(5), e1434-e1444. <https://doi.org/10.1111/tbed.14475>
- Jaramillo, C., & Martínez, J. (2010). *Epidemiología veterinaria. El Manual Moderno*.
- Kisling, L. A., & M Das, J. (2023). *Prevention Strategies*. En StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537222/>
- Kokkinaki, K. G., Saridomichelakis, M. N., Leontides, L., Mylonakis, M. E., Konstantinidis, A. O., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., & Xenoulis, P. G. (2021). A prospective epidemiological, clinical, and clinicopathologic study of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection in 435 cats from Greece. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 78, 101687. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101687>
- Li, S.-F., Zhao, F.-R., Shao, J.-J., Xie, Y.-L., Chang, H.-Y., & Zhang, Y.-G. (2017). Interferon-omega: Current status in clinical applications. *International Immunopharmacology*, 52, 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.08.028>

- Little, S., Levy, J., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Hosie, M., Olah, G., & Denis, K. S. (2020). 2020 AAEP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(1), 5-30. <https://doi.org/10.1177/1098612X19895940>
- Londoño, M., & Rodríguez, M. (2021). RESPUESTA INMUNOLOGICA DEL VIRUS DE LEUCEMIA FELINA. [Revisión Literaria, Ibagué: UCC]. <https://repository.ucc.edu.co/server/api/core/bitstreams/24369d5a-5457-4f5b-91db-1a4499c011c5/content>
- Mora, M., Napolitano, C., Ortega, R., Poulin, E., & Pizarro-Lucero, J. (2015). Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection in free-ranging guignas (*Leopardus guigna*) and sympatric domestic cats in human perturbed landscapes on Chiloé Island, Chile. *Journal of Wildlife Diseases*, 51(1), 199-208. <https://doi.org/10.7589/2014-04-114>
- Morishita, M., Sunden, Y., Horiguchi, M., Sakoya, H., Yokogawa, M., Ino, H., Une, S., Kawata, M., Hosoido, T., & Morita, T. (2023). Wavy changes in the whiskers of domestic cats are correlated with feline leukemia virus infection. *BMC Veterinary Research*, 19(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03610-7>
- Nesina, S., Katrin Helfer-Hungerbuehler, A., Riond, B., Boretti, F. S., Willi, B., Meli, M. L., Grest, P., & Hofmann-Lehmann, R. (2015). Retroviral DNA—the silent winner: Blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naïve recipient cats. *Retrovirology*, 12(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0231-z>
- Patel, M., Carritt, K., Lane, J., Jayappa, H., Stahl, M., & Bourgeois, M. (2015). Comparative Efficacy of Feline Leukemia Virus (FeLV) Inactivated Whole-Virus Vaccine and Canarypox Virus-Vectored Vaccine during Virulent FeLV Challenge and Immunosuppression. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 22(7), 798-805. <https://doi.org/10.1128/CVI.00034-15>
- Plaza, O. (2014). Análisis de frecuencia hospitalaria y de riesgos leucemia e inmunodeficiencia viral felina basados en datos de la boratorio en Quito [BachelorThesis, Quito: USFQ, 2014]. <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/3816>
- Poulet, H., Thibault, J.-C., & Masias, A. (2015). Immunosuppression in a Comparative Study of Feline Leukemia Virus Vaccines. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 22(12), 1294-1295. <https://doi.org/10.1128/CVI.00497-15>
- Rolph, K. E., & Cavanaugh, R. P. (2022). Infectious Causes of Neoplasia in the Domestic Cat. *Veterinary Sciences*, 9(9), 467. <https://doi.org/10.3390/vetsci9090467>
- Rungsuriyawiboon, O., Jarudecha, T., Hannongbua, S., Choowongkamon, K., Boonkaewwan, C., & Rattanasrisomporn, J. (2022). Risk factors and clinical and laboratory findings associated with feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections in Bangkok, Thailand. *Veterinary World*, 15(7), 1601-1609. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.1601-1609>

- Silva, C. P. A. E., Onuma, S. S. M., de Aguiar, D. M., Dutra, V., & Nakazato, L. (2016). Molecular detection of Feline Leukemia Virus in free-ranging jaguars (*Panthera onca*) in the Pantanal region of Mato Grosso, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 20(3), 316-317. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.01.005>
- Spada, E., Perego, R., Sgamma, E. A., & Proverbio, D. (2018). Survival time and effect of selected predictor variables on survival in owned pet cats seropositive for feline immunodeficiency and leukemia virus attending a referral clinic in northern Italy. *Preventive Veterinary Medicine*, 150, 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.12.001>
- Stone, A. E., Brummet, G. O., Carozza, E. M., Kass, P. H., Petersen, E. P., Sykes, J., & Westman, M. E. (2020). 2020 AAHA/AAFP Feline Vaccination Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(9), 813-830. <https://doi.org/10.1177/1098612X20941784>
- Stuke, K., King, V., Southwick, K., Stoeva, M. I., Thomas, A., & Winkler, M. T. C. (2014). Efficacy of an inactivated FeLV vaccine compared to a recombinant FeLV vaccine in minimum age cats following virulent FeLV challenge. *Vaccine*, 32(22), 2599-2603. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.016>
- Sykes, J. E., & Hartmann, K. (2014). Feline Leukemia Virus Infection. *Canine and Feline Infectious Diseases*, 224-238. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0795-3.00022-3>
- Villalba-Briones, R., Blasco-Carlos, M., Molineros, E. B., Petch, R. J., & Monrós, J. S. (2022). Prevalence of Infection of Canine Distemper Virus, Feline Immunodeficiency Virus, and Feline Leukemia Virus in Wild Ecuadorian Ocelots; Efficacy of Their Diagnosis, and Recovery from Infection. *Journal of Wildlife Diseases*, 58(3), 641-645. <https://doi.org/10.7589/JWD-D-21-00123>
- Willett, B. J., & Hosie, M. J. (2013). Feline leukaemia virus: Half a century since its discovery. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 195(1), 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.07.004>