



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
I. Etiología	2
I.1. Las mutaciones de los FECVs a FIPVs	5
I.2. La replicación	6
II. Epidemiología	9
III. Patogenia de la Peritonitis Infecciosa Felina	11
IV. Cuadro clínico	13
V. Diagnóstico	14
VI. Tratamiento	15
VI.1. Inmunomoduladores: Inmunosupresores.....	16
VI.2. Inmunomoduladores: Inmunoestimulantes	18
VI.3. Antivirales.....	19
VI.4. Tratamientos usados para tratar otras enfermedades.....	21
VII. Vacunación y Prevención.....	23
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	25
METODOLOGÍA	25
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	26
I. Comparación de la patogenia y vacunación de la PIF y la COVID-19.....	26
II. Resultados de las encuestas.....	29
CONCLUSIONES.....	32
VALORACIÓN PERSONAL.....	33
BIBLIOGRAFÍA	34

GLOSARIO DE SIGLAS

En este TFG se ha hecho el uso de siglas en español o en inglés de acuerdo con la forma más comúnmente usada en textos científicos y biomédicos.

Acs: Anticuerpos

ADE: Amplificación de la infección dependiente de anticuerpos, siglas en inglés (Antibody Dependent Enhancement)

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AGP: Glicoproteína ácida α 1, siglas en inglés (Alpha 1-Acid glycoprotein)

ALT: Alanina aminotransferasa

anti- α -TNF- α mAb: Anticuerpos monoclonales frente al Factor de Necrosis Tumoral- α , siglas en inglés (anti-feline TNF-alpha monoclonal Antibody)

APN: Aminopeptidasa N

ARN: Ácido Ribonucleico

ARNg: Ácido ribonucleico genómico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

ARNmc: Ácido ribonucleico monocatenario

ARNsg: Ácido ribonucleico subgenómico

BatCoV: Coronavirus del murciélago, siglas en inglés (Bat Coronavirus)

BCoV: Coronavirus bovino, siglas en inglés (Bovine Coronavirus)

CTD: Dominio C-terminal, siglas en inglés (C-terminal Domain)

CCoV: Coronavirus canino, siglas en inglés (Canine Coronavirus)

CoV: Coronavirus

CRCoV: Coronavirus respiratorio canino, siglas en inglés (Canine Respiratory Coronavirus)

DC-SIGN: Molécula de adhesión intracelular 3 (ICAM-3) no asociada a integrina, específica de células dendríticas, siglas en inglés (Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin)

E: Envoltura

E: Endodominio

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, siglas en inglés (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

ERGIC: Compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi, siglas en inglés (Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Compartment)

fAPN: Aminopeptidasa felina, siglas en inglés (Feline Aminopeptidase N)

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos de USA, siglas en inglés (Food and Drug Administration)

FP: Péptido de fusión, siglas en inglés (Fusion Peptide)

FCoV: Coronavirus felino, siglas en inglés (Feline Coronavirus)

FECV: Coronavirus felino entérico, siglas en inglés (Feline Enteric Coronavirus)

FIPV: Virus de la Peritonitis Infecciosa Felina, siglas en inglés (Feline Infectious Peritonitis Virus)

HCoV: Coronavirus humano, siglas en inglés (Human Coronavirus)

HR: Heptadas repetidas

IBV: Virus de la bronquitis infecciosa, siglas en inglés (Infectious Bronchitis Virus)

IC: Inmunocromatografía

IFD: Inmunofluorescencia directa

IFI: Inmunofluorescencia indirecta

IL: Interleucina

INF: Interferón

M: Membrana/Matriz

MCoV: Coronavirus del visón, siglas en inglés (Mink Coronavirus)

MERS: Síndrome respiratorio de oriente medio, siglas en inglés (Middle East Respiratory Syndrome)

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad, siglas en inglés (Major Histocompatibility Complex)

N: Nucleocápside

Nsp1: Proteína no estructural 1, siglas en inglés (Non-Structural Protein 1)

NTD: Dominio N-terminal, siglas en inglés (N-terminal domain)

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORFs: Marcos de lectura, siglas en inglés (Open Reading Frames)

PBMC: Células mononucleares de sangre periférica, siglas en inglés (Peripheral blood mononuclear cells)

PEDV: Diarrea epidémica porcina, siglas en inglés (Porcine Epidemic Diarrhea Virus)

PIF: Peritonitis Infecciosa Felina

RBD: Receptor de dominio de unión, siglas en inglés (Receptor Binding Domain)

RdRp: ARN-dependiente ARN polimerasa, siglas en inglés (RNA-dependent RNA polymerase)

RE: Retículo endoplasmático

RIC: Respuesta inmune celular

RT-qPCR: Reversotranscriptasa con reacción en cadena de la polimerasa¹ cuantitativa, siglas en inglés (Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction)

S: Espícula, siglas en inglés (Skipe)

S1: Dominio primero

S2: Dominio segundo

SARS: Síndrome respiratorio agudo grave, siglas en inglés (Severe Acute Respiratory Syndrome)

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

SI: Sistema Inmune

TGEV: Coronavirus de la Gastroenteritis transmisible del cerdo, siglas en inglés (Transmissible Gastroenteritis Virus)

TM: Transmembrana

TMPRSS: Proteasa transmembrana-serina, siglas en inglés (Transmembrane Protease-Serine)

TNF: Factor de necrosis tumoral, siglas en inglés (Tumor Necrosis Factor)

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular, siglas en inglés (Vascular Endothelial Growth Factor)

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VLP: Partículas semejantes a virus, siglas en inglés (Virus-like Particles)

WSAVA: Asociación Mundial de Veterinarios de Animales de Compañía, siglas en inglés (World Small Animals Veterinary Association)

RESUMEN

La Peritonitis Infecciosa Felina (PIF) es una enfermedad mortal producida por Coronavirus Felinos (FCoV) que junto a con una respuesta inmunopatológica alterada desencadena un proceso hiperinflamatorio crónico fatal. La COVID-19 producida por el SARS-CoV-2, es una infección respiratoria que puede derivar en una neumonía bilateral grave y atípica asociada a una reacción inmunopatológica exacerbada (tormenta de citocinas). Actualmente no existe tratamiento ni vacunas comerciales eficaces contra la PIF, y el desenlace es fatal. A pesar de que ambas enfermedades están producidas por coronavirus de géneros diferentes (*Alphacoronavirus* en el gato y *Betacoronavirus* en humanos), muestran similitudes tanto en la ultraestructura como en la patogenia. Con este trabajo hemos buscado definir las diferencias y similitudes entre ambas enfermedades, especialmente referido a los tratamientos y vacunas desarrollados con la intención de detectar posibles conocimientos de cada una de ellas en beneficio de la otra. Finalmente se ha buscado sondear la situación en clínicas veterinarias de Zaragoza, en cuanto al uso de tratamientos aplicados frente a la PIF. Como conclusión general detectamos todavía amplias lagunas en el tratamiento tanto de la COVID-19 como de la PIF, y en el caso humano, y debido a que seguimos envueltos en esta pandemia, las dudas sobre la efectividad real de las vacunas.

ABSTRACT

Feline Infectious Peritonitis (FIP) is a fatal disease caused by Feline Coronavirus (FCoV) that, together with an altered immunopathological response, triggers a fatal chronic hyperinflammatory process. COVID-19, produced by SARS-CoV-2, is a respiratory infection that can lead to severe and atypical bilateral pneumonia associated with an exacerbated immunopathological reaction (cytokine storm). There is currently no effective commercial treatment or vaccine against PIF, and the outcome is fatal. Even though both diseases are caused by coronaviruses of different genera (*Alphacoronavirus* in cats and *Betacoronavirus* in humans), they show similarities both in ultrastructure and pathogenesis. With this work we have sought to define the differences and similarities between both diseases, especially referring to the treatments and vaccines developed with the intention of detecting possible knowledge of each of them for the benefit of the other. Finally, it has been sought to probe the situation in veterinary clinics in Zaragoza, in terms of the use of applied treatments against PIF. As a general conclusion, we still detect wide gaps in the treatment of both COVID-19 and PIF, and in the human case, and because we continue to be involved in this pandemic, doubts about the real effectiveness of vaccines.

INTRODUCCIÓN

La infección por coronavirus felinos en el gato (FCoV), consiste básicamente en una infección gastrointestinal, ya sea transitoria o persistente. En esta localización se le conoce como **biotipo** de coronavirus entérico (FECV), se replica en los enterocitos de las criptas intestinales y se excreta por heces favoreciendo la transmisión feco-oral (Addie y Jarrett, 2001).

Los FECV son ubicuarios, y aparecen en un gran número de gatos sanos donde normalmente la infección cursa de forma asintomática o leve. Sin embargo, el 3-10% de los gatos infectados con FCoV desarrollan Peritonitis Infecciosa Felina (PIF), en esta situación se conocen como biotipos FIPV. La PIF es resultado de la interacción entre los FCoV, originalmente entéricos, con la respuesta inmune anómala que se produce en algunos gatos, produciendo una enfermedad sistémica piogranulomatosa que evoluciona a granulomatosa en un periodo de semanas o meses (Skyles, 2013). Es una enfermedad con desenlace fatal, muy difícil de controlar y sin tratamientos ni vacunas eficaces comercializados, hasta la fecha.

La PIF se describió por primera vez en 1963 (Holzworth) y la etiología vírica se confirmó en 1968. Se ha propuesto que FCoV emergió en los años 40 del siglo pasado, puede que en EE. UU. y que llegó a Europa en los años 60 (Eckhardt and Bastian, 2021). Es predominante entre los gatos jóvenes, especialmente entre colectividades felinas como colonias, criaderos o protectoras. En 1970 se conoció su relación con el coronavirus respiratorio humano 229E y en 1978 se descubrió su relación con otros coronavirus animales, conociéndose su estrecha relación con el coronavirus canino (CCoV), (Herrewegh et al., 1998).

I. Etiología

Dentro de la familia de los coronavirus (*Coronaviridae*), los FCoV pertenecen al género *Alphacoronavirus*, Orden *Nidovirales*. Este género, junto a los *Betacoronavirus*, afecta principalmente a los mamíferos, y son considerados derivados de los coronavirus de los murciélagos. Por otro lado, los pertenecientes a *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*, infectan a aves y mamíferos y son derivados de otros coronavirus de aves y porcinos (Woo et al, 2012).

Esta diferenciación se relaciona con las características evolutivas y genéticas de cada género. (Woo et al, 2012). Los *Alphacoronavirus* contienen los Coronavirus de la Gastroenteritis transmisible del cerdo (TGEV), los FCoVs tipos I y II, los Coronavirus caninos tipo I y II (CCoV), además de dos coronavirus humanos causantes de enfriamiento común (HCoV-NL63 y HCoV-229E), el de la Diarrea epidémica porcina (PEDV) y el coronavirus del visón (MCoV), y algunos de murciélagos. Entre ellos hay relación serológica cruzada en diferentes grados y una evolución

genética compartida. En el género *Betacoronavirus*, se encuentran, aparte de otros coronavirus como el bovino (BCoV) y su derivado, el respiratorio canino (CRCoV), dos coronavirus humanos agentes de resfriado común (HCoV-HKU1 y HCoV-OC43) y los tres coronavirus humanos que han causado enfermedad respiratoria grave (SARS-CoV y MERS-CoV), y el SARS-CoV2 de la actual pandemia, todos derivados de coronavirus de murciélago, (BatCoV-HKU9), con la diferencia de que los dos primeros tenían hospedadores intermediarios (perro mapache y civeta para el SARS-CoV, y camello para el MERS-CoV), y en el SARS-CoV 2, o no se ha descubierto, o no existe (Masters y Perlman, 2013; Stout et al., 2020).

Los FCoVs, al igual que otros coronavirus, son esféricos o ligeramente pleomórficos (80-120 nm) y poseen espículas (Proteínas S) de 12-24 nm que los caracterizan morfológicamente y les da el nombre. En su interior portan una larga cadena de ARN de sentido positivo que estructuralmente se asemeja a los ARNm celulares. Posee una gran plasticidad que ha favorecido la amplia gama de hospedadores existentes, resultado de la acumulación de mutaciones puntuales y recombinaciones. En su genoma portan 11 marcos de lectura (ORFs, Open Reading Frames): 4 proteínas estructurales (espícula (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N)), 5 proteínas no estructurales (3abc, 7ab) y 2 proteínas no estructurales pp1a y pp1b (poliproteínas que se escinden en proteínas más pequeñas, incluyendo proteasas y una ARN-dependiente ARN polimerasa o RdRp). Los ORFs 1a y 1b, que se traducen en las pp1a y pp1b, ocupan los dos primeros tercios del genoma en el extremo 5' formando el gen de la replicasa. El resto del genoma codifica para las proteínas estructurales (E, M, N y S), a la vez que otras proteínas no estructurales, incluyendo la 3abc y 7ab (Licitra et al., 2013).

El ARN está cubierto por una **nucleocápside** helicoidal, de unos 50 kDa, que lo protege, aunque no lo suficiente para que no sea susceptible a la acción de la actividad ribonucleasa. Se le atribuye la capacidad de inducir la respuesta inmune celular (Masters y Perlman, 2013). Le rodea la **envoltura externa**, compuesta por las **proteínas E, M y S**. La proteína **M** es la más abundante, de unos 25-30 kDa y glicosilada, conectada a la nucleocápside e interviene en el ensamblaje y morfogénesis del virus. Posee un endodominio terminal-C y un pequeño ectodominio, por lo que es poco antigénica. La proteína **E**, de 8 a 12 kDa, es una proteína de membrana tipo III y está insertada en la envoltura sobresaliendo un poco (Kipar y Meli, 2014). Tanto el endodominio terminal-C como el ectodominio terminal-N tienen actividad de canal de iones (Fehr y Perlman, 2015), y su función también se asocia al ensamblaje y morfogénesis del virus. En el SARS-CoV, se demostraba que la función de intercambio de iones es importante para la patogenicidad, ya que los ratones infectados por virus con esta función anulada tenían menos síntomas que los que la mantenían intacta (Nieto-Torres et al., 2014), pero en los FCoVs, su papel en la patogenicidad y

replicación no es bien conocido. La proteína **S** es la más importante en la patogenia de los FCoV. Es una glicoproteína de fusión vírica de clase I (clase caracterizada por presentar estructuras secundarias de α -hélice de forma predominante y una organización trimérica) que regula la entrada del virus a la célula. Se compone de 2 subunidades: la **S1** (Receptor de dominio de unión, RBD, que une al virus con el receptor celular) y **S2** (dominio de fusión). La subunidad S1 se divide en dos dominios funcionales: dominio N-terminal (NTD) y dominio C-terminal (CTD). La subunidad S2 se compone del péptido de fusión (FP, induce la fusión entre las membranas), dos Heptadas Repetidas (HR1 y HR2), un dominio transmembrana (TM) y un endodominio (E) (Masters y Perlman, 2013).

La proteína S tiene dos funciones principales: la unión al receptor celular y la fusión entre las membranas (Licitra et al., 2013). Para ello realiza grandes cambios estructurales que permiten la fusión de péptidos para contactar y anclar el virus a la membrana de la célula diana y formar un gancho trimérico tras la fusión de las membranas externas y el poro de fusión (White et al., 2008). Para esta fusión es necesaria la activación proteolítica de las subunidades proteicas, y eso varía según el tipo de proteínas de fusión (Masters y Perlman, 2013).

El ORF 1ab codifica el **complejo replicasa**, mediante la formación de poliproteínas en los ribosomas que, posteriormente, son procesadas por proteasas víricas en 16 subunidades activas (formadoras del complejo replicasa) que llevan a cabo la replicación del genoma y generan un “molde” para la transcripción de las proteínas estructurales y accesorias.

Sobre las **proteínas 3abc**, están bien conservadas entre los *Alphacoronavirus*, pero no se conoce bien su actividad, la **3c** parece necesaria para la replicación, y algunos estudios la relacionan con cambios en el tropismo y virulencia (Chang et al., 2012; Kipar y Meli, 2014). Las proteínas **7ab** tampoco se conoce bien, pero podrían relacionarse con la respuesta inmune; la **7a** es una pequeña proteína de membrana antagonista del Interferón (INF) tipo I, y parece proteger al virus frente a la respuesta INF. Dado que el ORF 7 está en el extremo 3', la 7a es una de las primeras en formarse en la replicación y podría neutralizar la respuesta inmune en la fase temprana de infección para permitir así la replicación completa del virus (Kipar y Meli, 2014). La glicoproteína **7b** solo está presente en FCoV, CCoV y CoV de hurón, e induce respuesta en anticuerpos (Acs) en los gatos infectados (Dedeurwaerder et al., 2014).

Los FCOVs, tienen **dos serotipos** (tipo I y tipo II), siendo ambos capaces de producir tanto la enteritis asintomática o leve como la PIF. Se diferencian por las secuencias aminoácidas de la proteína S, por su diferente origen genético, demostrado por seroneutralización y por amplificación y secuenciación genética (Jaimes y Whittaker, 2017). El **Tipo I** (el original en los

felinos) es específicamente felino, predominante en la naturaleza, es el que causa la mayoría de las infecciones del gato y es difícil de aislar y crecer en cultivo celular. Este serotipo I y el coronavirus canino se consideran originados de un antecesor común, el TGEV. El **Tipo II** es una doble recombinación del Tipo I felino con el coronavirus entérico canino (CCoV) en el gen de la glicoproteína S, con el que tiene un 91% de homología. Esta recombinación conlleva la aparición de cambios en la cadena de aminoácidos de la proteína S. La recombinación también podría suceder con otros coronavirus como el de la TGEV (homología del 81% en la proteína S). El tipo II se aísla con facilidad en cultivo celular, y por lo tanto es el más utilizado en los estudios, a pesar de ser poco prevalente en los gatos. Ambos tipos utilizan diferentes receptores celulares en cultivo celular (Pedersen, 2009; Tekes et al., 2010).

I.1. Las mutaciones de los FECVs a FIPVs

Una vez infectado el gato con FCoV, la hipótesis más aceptada para explicar la aparición de PIF es la mutación de los biotipos FECV que infectan los enterocitos, transformándose en biotipos FIPV que se multiplican en monocitos y macrófagos, y producen una enfermedad mortal. La mutación es frecuente porque, en la replicación del virus, al copiar el genoma, la polimerasa vírica comete errores y carece de la capacidad para corregirlos, de ahí que cuantas más replications haga, más probabilidad tiene de mutar. Un hecho de gran importancia consecuencia de esta mutación es el **cambio de tropismo del virus**, pasando del tropismo por células del epitelio intestinal a tropismo por monocitos y macrófagos (Pedersen, 2009; Jaimes Y Whittaker, 2017)

Se ha sospechado que las mutaciones que producen el cambio de biotipo son portadas en varios genes, como el S, 3abc y 7ab (Pedersen et al., 2012; Licitra et al, 2013). Las **mutaciones encontradas en el gen S** relacionadas con el cambio de biotipo se hallan específicamente en la región de escisión S1/S2 (solo presente en el serotipo I). En los FECVs, esta región es escindida por la familia de enzimas proteolíticas furina-like, mientras que en los FIPVs esta región se encuentra alterada, y se considera que es activada por otras proteasas, lo que indicaría una relación entre la activación de la proteína S por proteasas y el cambio de biotipo (Licitra et al., 2013). También se han encontrado mutaciones en el péptido de fusión, que se encuentra dentro de la región S2, los resultados de un estudio en el que se hacía una comparación de esta región entre ARN de gatos con PIF y gatos infectados sanos concluyeron que estas mutaciones parecer relacionadas con la capacidad de replicarse de forma más eficiente en macrófagos, al mejorar el proceso de fusión (Felten y Hartmann, 2019; Kennedy, 2020). La región de escisión S2' (presente en los dos serotipos), también podría participar, pero su virulencia y tropismo no están claro (Millet y Whittaker, 2015).

Anteriormente, se había comprobado que algunas cepas de FECV II (cepa 79-1683 y FIPV II 79-1146) no crecían en presencia de un inhibidor de la proteasa cisteína cathepsina B, mientras que el FECV 79-1683, no crecía en presencia de un inhibidor de la cathepsina L. Posteriormente, vieron que la proteína S de ambos virus era escindida por la cathepsina B, pero solo la proteína S de la FECV II 79-1683 se escindía mediante la cathepsina L, indicando que hay requerimientos específicos de activación de la proteína S relacionados con el biotipo (Reagan et al 2008a). En diversos estudios realizados por Licitra (2014) se han encontrado mutaciones específicas en la región de escisión S2' entre gatos sanos y con PIF, que estarían relacionadas con el cambio de biotipo de ambos serotipos, que podrían derivar en cambios de los requerimientos en la activación por parte de las proteasas y en el tropismo (Licitra et al., 2013).

Las **mutaciones en los ORFs de 3abc y 7ab**, también se han relacionado con el cambio de biotipo. El gen más estudiado ha sido el **3c**. Varios autores sugieren que la interrupción de este gen determina el cambio FECV-FIPV (Chang et al., 2011; Pedersen et al., 2012), aunque los **resultados tampoco eran consistentes**, y en ocasiones **contradictorios**. Estudios recientes muestran que la mayoría de los FECV tienen el gen 3c intacto, y la mayoría de los FIPV mutado, pero no se cumple en la totalidad de las muestras, por lo que no sería una mutación característica de los FIPVs. Diversos estudios han llegado a la conclusión de que un gen 3c intacto es necesario para la replicación en enterocitos, pero no es necesario para una infección sistémica (Barker y Tasker, 2020; Kennedy, 2020). A su vez, tampoco se ha hallado una mutación de los genes 7b o 7ab que sea específica de los FIPV (Chang et al., 2011).

En pruebas con virus FIPV mutados, en los que se elimina los ORFs 3abc, 7ab o ambos, se vio como, en ausencia de 3abc, seguía ocurriendo la replicación en los macrófagos algo disminuida, pero el virus era incapaz de hacer más de un ciclo de replicación en ausencia de 7ab, por lo que parece esencial para ello. En otros estudios, la capacidad de replicación permaneció intacta en ausencia de 7ab, aunque la discordancia podría ser debido al uso de diferentes cultivos celulares (Kipar y Meli, 2014; Jaimes y Whittaker, 2017).

I.2. La replicación

Comienza con la unión del virión a la membrana celular, producida gracias a la unión del RBD (S1) al receptor de la célula diana, esto es la clave de su tropismo y de los hospedadores susceptibles (Fehr y Perlman, 2015; Millet y Whittaker, 2015).

Previamente deben suceder acontecimientos bioquímicos necesarios: la **activación de la proteasa** y la **escisión** de la proteína S, y la **caída del pH endosómico** (Fehr y Perlman, 2015). La activación de la proteasa es compleja y se sugiere que cada CoV tiene sus requerimientos. En

general participan las **proteasas “furina-like”** que son un grupo de enzimas que activan una serie de proteínas de CoVs (como el SARS-CoV, MERS-CoV y la cepa Beaudette de IBV, entre otros). Además, otras proteasas como las catepsinas, tripsina, proteasa transmembrana/serina (TMPRSS), elastasa y lasmina, participan en esa activación (Millet y Whittaker, 2015).

Los FCoV necesitan la activación proteolítica en un lugar específico de la proteína S para inducir la fusión con la membrana celular. El **tipo I** tiene dos regiones de activación o escisión, la S1/S2 y la S2'; el **tipo II** solo tiene la S2' (región que permanece casi idéntica dentro de los coronavirus). Este paso puede producirse en el interior del endosoma celular, pero no todas las activaciones proteolíticas tienen lugar ahí, de hecho, la rotura S1/S2 tiene lugar antes de la unión a la célula, probablemente durante la maduración de S, cuando tiene lugar el ensamblaje y liberación (Millet y Whittaker, 2015). Se ha sugerido la **proteasa furina-like** para activar el FCoV en el sitio S1/S2, mientras que las **catepsinas** que se encuentran en el endosoma/lisosoma de entrada del virus en la célula serían para S2'. Otras proteasas podrían participar y está en investigación (Licitra et al., 2013).

El segundo paso importante para la fusión a la membrana es la **caída del pH endosomal**, que se considera necesario para la actividad de la proteasa y para el desdoblamiento de la S tras la activación. No todos los CoVs son tan dependientes del pH. En el FIPVs 79-1646, la fusión a la membrana es menos dependiente del pH si se compara con el FECV II 79-1683 (Reagan et al 2008a). La combinación de estos dos factores (activación y caída del pH), tiene como objetivo la exposición del péptido de fusión de la S2, que es el regulador del proceso de fusión. Esto se observó también en el SARS-CoV, en el que factores iónicos adicionales son importantes para la fusión mediada por S, pero el papel del ion Ca²⁺ en la fusión de FCoV no se conoce (Regan et al., 2008a).

Para poder entrar a la célula diana para comenzar la replicación, deben reconocer y unirse a un **receptor celular**. Algunos *Alphacoronavirus* (FCoV, CCoV y el coronavirus humano HCoV-229 entre otros) tienen como receptor celular la **aminopeptidasa N** (APN, o **CD13**). Es una glicoproteína superficial de membrana, expresada por la línea de progenitores de granulocitos-monocitos, fibroblastos, neuronas, células epiteliales del aparato respiratorio y renal, entre otros. La APN tiene una función relacionada con el tipo de célula que lo expresa, y suele mostrar actividad metaloproteasa. La **proteína S del FCoV tipo II**, pero no las del tipo I, se unen a la APN específica felina (fAPN), in vitro pero no está tan claro in vivo (Tekes et al., 2010; Van Hamme et al., 2011). Se desconoce qué receptores usa el FCoV I (Barker y Tasker, 2020).

Aparte de los fAPN, a los receptores de **lectina tipo-C** se les atribuye el papel como mediadores de entrada en las células. También lo utilizan virus como el VIH y otros CoVs (SARS-CoV, HCoV-229-E, HCoV-NL63). Estos receptores actúan como cofactores que favorecen la entrada de los **FCoV tipo II** en las células dendríticas (específicamente, unos receptores de lectina tipo-C llamados DC-SIGN). Pero el DC-SIGN aumenta la replicación solo en células que expresen fAPN, lo que sugiere que su presencia no es suficiente para completar la entrada del virus, siendo necesaria la presencia del receptor fAPN (Van Hamme et al., 2011). Todavía no se conoce bien los mecanismos de interacción con la proteína S.

Tras la fusión del FCoV con la membrana celular, la nucleocápside libera el genoma en el citoplasma, donde se replicará y tendrá lugar la síntesis de proteínas. El primer paso tras la liberación es sintetizar las proteínas **replicasa** para que se dé lugar la replicación del genoma (Masters y Perlman, 2013). Los genes de la replicasa están codificados en los ORFs **rep1a y rep1b**, que son transcritos inmediatamente en un ribosoma. Se sintetizan dos poliproteínas **pp1a y pp1ab** que son escindidas a 16 **proteínas no estructurales**. Juntas se conocen como **complejo replicasa-transcriptasa**, y crean las condiciones para la replicación del ARN y la transcripción de las proteínas estructurales (Fehr y Perlman, 2015). La maquinaria de replicación de los FCoVs incluye una **ARN-dependiente-ARN polimerasa**, también codificada en los ORFs 1a y 1ab (Regan et al., 2008a). Tras la liberación del ARNg⁺ en el citoplasma, se hace una copia simple de ARNm^c que es una molécula intermedia de la que surgen los genes estructurales y accesorios transcritos como ARN subgenómicos positivos (ARNsg⁺). En paralelo, de la copia de ARNg⁻ se transcribe a una nueva copia de ARNg⁺ que serán las que se dirigen al ERGIC, donde tiene lugar la unión con la proteína N, que se ha producido a partir de los ARNsg⁺ junto al resto de las proteínas estructurales, en el retículo endoplasmático (RE), (Masters y Perlman, 2013).

La maduración de las proteínas estructurales de FCoV, S, M y E tiene lugar en el RE. Las proteínas se insertan y el proceso de maduración, como la glicosilación, ocurre durante el transporte de las proteínas a través de la secuencia metabólica secretoria en el compartimento ERGIC. Los acontecimientos de activación de la proteína S también ocurren en el ERGIC, durante la liberación del virus, de hecho, las proteínas furina-like se asocian normalmente con este compartimento celular, haciendo posible la escisión S1/S2 (Millet y Whittaker, 2015). Paralelamente, en el mismo compartimento la proteína N se une a ARNm^c para encerrarse en los viriones maduros. El ensamblaje de las nuevas partículas es un proceso regulado, principalmente, por la proteína M y su interacción con la N en el ERGIC (Fehr y Perlman, 2015). Una vez que el virión está completamente unido los nuevos virus son transportados por medio

de vesículas secretoras y se liberan en un exosoma de la membrana celular por un proceso de fusión no regulado por el virus (Masters y Perlman, 2013).

Hasta aquí, se ha detallado la forma habitual de infección de las células por los FCoV en general. Sin embargo, existe otra forma de entrar, que es la que desarrollan los biotipos FIPVs. Este proceso se conoce como **ADE** (Antibody dependent enhancement, amplificación o aumento dependiente de Acs) y se produce cuando gatos inmunizados con un bajo nivel de anticuerpos neutralizantes son infectados por FIPV del mismo serotipo. Es un mecanismo en el que **la respuesta inmune favorece la entrada en los monocitos y macrófagos** (Cloutier et al., 2020). Se produce cuando Los FIPVs se unen a Acs específicos contra la proteína S e infectan los macrófagos usando la porción de unión Fc como receptores de entrada. Este mecanismo se ha demostrado experimentalmente en los FIPVs tipo I y tipo II, en ausencia de fAPN, pero no parece relevante en la infección natural (Takano et al., 2008; Cloutier et al., 2020).

II. Epidemiología

Los FCoV presentan distribución mundial y afectan a felinos domésticos y salvajes (como grandes felinos y el guepardo, *Acinoyx jubatus* en particular), con carácter enzoótico en ambientes con alta densidad felina estudiada (Stout et al., 2021). La seroprevalencia (infección por FCoV) depende de la población felina. En el gato doméstico (*Felis silvestris catus*), la seroprevalencia oscila entre el 26% al 87% en ambientes muy contaminados donde conviven grupos de más de 6 gatos, pero podría a ser tan amplia como del 0% a 100%. En gaterías con alojamiento individual oscila del 4% al 24%. Hasta un 3-10% de los infectados podrán desarrollar PIF. De ahí que, en esas circunstancias, se considere que existe un brote de PIF cuando se supera el 10% de casos. Sin embargo, se considerará la existencia de un brote si se supera el porcentaje de casos habitual en una colectividad determinada. En el caso de gatos de particulares, con 1 o 2 gatos, el valor ronda el 0,02% (Pedersen, 2009; Drechsler et al., 2011).

Puede afectar a gatos de cualquier **edad**, pero la **incidencia** es más alta en gatos menores de 3 años, especialmente entre los 4 y 16 meses. El 50% de los casos ocurre en gatos de menos de 6 meses de edad, desde los 6 meses al año aumentan los gatos resistentes. Se observa un incremento de casos en gatos de más de 10 años (Barker y Tasker, 2020).

La transmisión es fundamentalmente feco-oral. En general, son virus poco resistentes a condiciones ambientales. Los FCoV resisten 1 o 2 días a temperatura ambiente y son sensibles a la mayoría de los desinfectantes comunes. Sin embargo, se considera que, en condiciones de desecación, como en las bandejas de arena, pueden permanecer viables hasta 7 semanas (Addie et al, 2020c).

La transmisión vertical es posible, pero muy rara en la naturaleza. Cuando los cachorros pierden la inmunidad materna (persiste hasta las 5-6 semanas de edad), es muy posible que su propia madre sea la fuente de FCoV. Las bandejas de arena compartidas son las principales fuentes de infección por contener FCoVs desecados viables. Los enseres hechos de tejidos como almohadas, mantas, etc, u otros elementos de la colectividad contaminados con FCoVs, también podrían intervenir. Se ha sospechado de la vía oronasal por medio de saliva o secreciones respiratorias contaminadas, si bien debe ser investigada (Hartmann, 2005; Addie, 2009).

Los FCoV son excretados por gatos infectados de forma transitoria, así como persistente o intermitente durante meses o años (Kipar y Meli, 2014). En ambientes de alta densidad felina, los gatos se infectan y re-infectan por la misma cepa u otras diferentes, y hasta un 13% de ellos pueden desarrollar un estado de infección permanente, actuando como reservorios en la población felina sin llegar a desarrollar la PIF (Addie et al, 2009). Los gatitos jóvenes excretan niveles de virus en las heces significativamente más altos que en los gatos adultos. Esto podría indicar que, debido a que poseen un sistema inmune inmaduro, los FCoV se replican en mayor medida en ellos y eso aumenta las probabilidades de que se produzcan mutaciones que transformen al virus en un biotipo FIPV. Además, un sistema inmune no desarrollado no sería capaz de combatir los virus recién mutados (Pedersen et al., 2008).

Los gatitos muestran evidencia de infección hacia las 9 semanas de vida, cuando han desaparecido los anticuerpos maternos. Se sabe que el biotipo FIPV está presente en las heces de la mayoría de los gatos con PIF, por lo que la transmisión horizontal es teóricamente posible, pero muy poco común, debido a que una vez desarrollada la PIF, pierde afinidad por los enterocitos (se multiplica con menor intensidad en ellos), mientras que se replica con gran intensidad en monocitos y macrófagos (Jaimes y Whittaker 2017; Barker y Tasker, 2020).

Respecto a la aparición de la PIF en gatos infectados, la genética puede jugar un papel importante, pudiendo verse cierto factor hereditario en la sensibilidad al desarrollo de PIF. Algunas razas puras (Abisinios, Bengala, Burmés, Himalaya, Ragdoll, Rex... entre otros) parecen más susceptibles a padecer PIF, y a infectarse con FCoV en general, aunque un reciente estudio indica que esto no es aplicable a todas las razas, puesto que algunas no conllevan ningún riesgo asociado (Kipar y Meli, 2014). Por lo que se considera que es más probable que se asocie a la línea genética y no se recomienda criar con gatos cuya descendencia ha presentado casos de PIF. También puede afectar a la forma clínica de la enfermedad, ya que se ha observado que la forma exudativa es más frecuente en gatos de raza pura, excepto el Birmano, donde la más frecuente

es la no exudativa. Los intentos de desarrollar razas más resistentes mediante selección genética no han dado resultado produciendo el efecto contrario (Pedersen et al., 2016).

Sin embargo, el factor más importante a considerar es la susceptibilidad individual, relacionada con **la respuesta inmune** del gato, como son las características del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), la calidad y cantidad de las respuestas en citoquinas y la capacidad de generar **respuesta inmune celular** (RIC), la cual parece ser clave en para evitar el desarrollo de la enfermedad. En los gatos con PIF se detecta una alta producción de anticuerpos, con una RIC débil o ausente, mientras que los gatos que permanecen sanos suelen tener una respuesta celular fuerte y temprana. El total de las causas de la predisposición a padecer PIF no se conocen bien y aún se encuentran en investigación (Kennedy, 2020).

Un factor que frecuentemente se ha asociado al desarrollo de PIF es la inmunosupresión, que en numerosas ocasiones es una consecuencia del estrés. El **estrés** es uno de los factores que puede deprimir la respuesta inmune y, por lo tanto, aumentar las posibilidades de que la PIF se desarrolle en un gato infectado con FECV si ocurre poco tiempo después de la exposición al virus, o puede activar el FIPV existente que se encontraba en latencia. Acontecimientos estresantes puntuales o continuados como puede ser hacinamiento, destete, esterilización o castración, cambio de casa... etc. pueden influir en la respuesta inmune de los gatos, haciéndolos más propensos a infectarse con FCoV, excretar mayor dosis y desarrollar PIF (Kennedy, 2020).

El estrés aumenta la producción de glucocorticoides, lo que afecta a los linfocitos T, disminuyendo la RIC y evitando la eliminación del virus. Esta deficiencia en la inmunidad mediada por células promueve una producción exuberante de anticuerpos contra el coronavirus (mediada por macrófagos infectados), lo que da lugar al depósito de inmunocomplejos e influye en la sintomatología del animal. Otra consecuencia es la sobreexcreción de citocinas inflamatorias y otras moléculas de la inflamación (Kennedy, 2020).

III. Patogenia de la Peritonitis Infecciosa Felina

La PIF es la consecuencia de tres pasos: la **infección de las células epiteliales intestinales** (por el biotipo FECV), **mutación** del virus y adquisición de la capacidad de **entrar y multiplicarse con alta eficiencia en monocitos y macrófagos** con extensión sistémica (como biotipo FIPV) (Kennedy, 2020). Este cambio de tropismo está relacionado con el gran aumento de virulencia observado en los FIPVs, sin embargo, no sería la única razón, puesto que hay estudios que detectaron los FECV replicándose en monocitos/macrófagos diseminándose por vasos sanguíneos (viremia asociada a células infectadas), de hecho, el ARN vírico de FCoV se ha hallado en monocitos sanguíneos de animales sanos (Licitra et al., 2013; Kipar y Meli, 2014). Lo que sí

parece confirmarse por varios estudios es que las tasas de replicación de FECV en macrófagos son mucho menores (Kipar y Meli, 2014), y solo el FIPV es capaz de replicarse de forma sostenida en ellos. Debido a este hallazgo, se ha sugerido que la mutación ocurre en macrófagos y no en las células epiteliales intestinales, esto permitiría una selección positiva del tropismo por macrófagos y la consiguiente adaptación progresiva a la replicación en ellos (Kipar y Meli, 2014). Conforme la eficiencia de la replicación aumenta en monocitos y macrófagos, va perdiendo la habilidad de multiplicarse en los enterocitos, y como consecuencia no se excreta en heces o lo hace en bajas dosis (Pedersen et al., 2012).

En estudios in vitro, se ha observado que los monocitos infectados interiorizan rápidamente el antígeno vírico que se expresa en su superficie (proteínas S y M del virus), de esta manera se evita la fijación de anticuerpos frente a estos antígenos y evitan que los macrófagos infectados por el FIPV sean destruidos por mediación del complemento (Kipar y Meli, 2014).

Los monocitos infectados activados expresan **citocinas y moléculas de adhesión celular** (como el TNF- α , IL-6, IL-10, IL- β o CD18) que facilitan la interacción con las células endoteliales activadas y la expresión de enzimas, como la metaloproteinasa de matriz 9, que disuelve la membrana basal vascular, produciendo daños en la membrana endotelial de los vasos, lo que produce un incremento en la permeabilidad vascular y la consecuente extravasación de fluido a las cavidades. También aparecen niveles incrementados de **factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)** en suero, producido por los macrófagos, lo que podría participar en la aparición de las efusiones, ya que es un mediador de la permeabilidad vascular (Kipar y Meli, 2014).

La replicación del virus en los macrófagos induce la producción de **TNF- α** (Factor de Necrosis Tumoral- α), que promueve la proliferación celular e induce la expresión de citocinas. El TNF- α es un componente que participa en la inmunidad frente a patógenos, pero una producción excesiva puede causar inflamación y anomalías en el Sistema Inmune (SI) que pueden resultar en un agravamiento de la enfermedad, como se ha apreciado en enfermedades como VIH, influenza A o Dengue. En la PIF, produce linfopenia, inhibición de la apoptosis neutrofílica y un incremento del número de APN (receptor celular del tipo II), (Jaimes y Whittaker, 2017).

En gatos infectados sanos se ve hiperplasia linfoide con proliferación de linfocitos, mientras que en gatos con PIF se ve una depleción de los folículos linfáticos, de las zonas de linfocitos T y B y de una marcada atrofia del timo en gatos jóvenes. Esto es consecuencia de la apoptosis de linfocitos, y la expresión de TNF-alfa por parte de los linfocitos, especialmente en tejido linfático con lesiones de PIF, que podría ser el responsable. Esto coincidiría con la linfopenia de las fases finales y una caída persistente de las células T CD4+ y CD8+ circulantes, a la vez que un aumento

de la apoptosis de las PBMCs (células mononucleares de sangre periférica). Esta depleción del tejido hemolinfático, es habitualmente precedida por una hiperplasia folicular con proliferación y activación de macrófagos. Según se ha evidenciado en las investigaciones, una respuesta temprana de la RIC, y en especial de las células T parece esencial para la prevención del desarrollo de la PIF (Kipar y Meli, 2014).

IV. Cuadro clínico

El periodo de incubación en la forma efusiva parece ser entre 2 y 14 días, y de varias semanas en la forma no efusiva. A su vez, la clínica de la forma efusiva suele aparecer y avanzar más rápido (de 6 a 42 días de media) que la de la forma no efusiva (entre unos 6 a 18 meses de media), (Kipar y Meli, 2014; Barker y Tasker, 2020).

Los FECVs producen enfermedades entéricas que cursan normalmente de forma asintomática o con signos leves (diarreas, rara vez vómitos...). Los más afectados son los gatitos jóvenes o recién nacidos, que probablemente se infecten a través de las heces de sus madres.

La PIF consiste en una flebitis y periflebitis granulomatosa, y se clasifica comúnmente en tres formas clínicas: efusiva, no efusiva y mixta. Los signos generales que se pueden observar son: pérdida de peso, anorexia, letargia, ictericia y fiebre que no responde a antibióticos. En ocasiones aparecen signos de vías respiratorias altas, pero la acción del FCoV en ellas requiere más investigación (Cloutier et al., 2020).

La forma efusiva deriva en la acumulación de líquido en la cavidad abdominal, y menos frecuentemente en cavidad torácica y pericardio, muchas veces acompañada de serositis fibrinosa. Esta acumulación conlleva una distensión abdominal que produce disnea y dificultad respiratoria. En la forma no efusiva no suele existir efusión y se asocia al desarrollo de piogranulomas en diversos órganos, acompañado en ocasiones de signos oculares (uveítis), neurológicos (ataxia, epilepsia, signos vestibulares, déficits de pares craneales) y muy raramente cutáneos (Barker y Tasker, 2020). Las lesiones consisten en macrófagos que contienen virus rodeados de células plasmáticas y linfocitos B, con zonas necróticas (Cloutier et al., 2020).

Exámenes postmortem indican que la forma mixta es más frecuente de lo que se aprecia clínicamente, ya que muchas veces se encuentran lesiones serosas y parenquimatosas junto con efusiones de cantidad variable (Kipar y Meli, 2014).

La vasculitis asociada a la PIF es una flebitis mediada por monocitos activados por el virus, con pocos neutrófilos y linfocitos T que parece afectar solamente a venas de pequeño o mediano tamaño, habitualmente en serosas, leptomeninge, córtex renal, y menos frecuentemente en

pulmón e hígado. Esta afección restringida permite distinguirla de vasculitis inmunomediadas, incluidas las vasculitis producidas por depósitos de inmunocomplejos. Sin embargo, hay evidencias de que una hipersensibilidad de tipo III puede contribuir a la patogenia (Kipar y Meli, 2014).

V. Diagnóstico

El diagnóstico presuntivo de PIF en un gato joven que sufre la forma efusiva es más sencillo, sin embargo, la presentación clínica es muy variable y la limitación de las pruebas diagnósticas, por métodos no invasivos, lo dificulta.

En el diagnóstico de PIF, se debe considerar la edad e historial clínico del animal, pruebas de imagen, análisis del líquido peritoneal y otras pruebas hematológicas y bioquímicas que se complementan con pruebas serológicas, inmunocitoquímicas y/o moleculares que detecten la presencia de FCoV (Barker y Tasker, 2020).

Las pruebas serológicas de detección de Acs frente a FCoV ayudan, pero no son confirmativas. Se puede utilizar **ELISA, inmunofluorescencia Indirecta (IFI) o inmunocromatografía (IC)**, estas, en particular, se han adaptado para la realización “en clínica”. La seroconversión suele ocurrir a las 2 o 3 semanas de la exposición al FCoV, y esto indica que es una infección activa reciente. Detectar una alta tasa de anticuerpos ($> 1:1600$) no se debe interpretar como PIF, ya que los gatos expuestos a una alta tasa de virus (gatos en colectividades) o gatitos con persistencia de anticuerpos maternos (que en raras ocasiones podrían perdurar hasta las 14 semanas) podrían presentarlas sin padecer PIF. Se prefieren las pruebas cuantitativas que permiten comprobar la evolución a lo largo del tiempo. La técnica serológica de referencia antemortem es la **Inmunofluorescencia Directa (IFD)**, que dada la dificultad de cultivar los FCoV I, frecuentemente se realiza con células infectadas con el TGEV, por su fuerte relación antigénica. Aunque también se puede usar los FCOVs. Debido a las reacciones cruzadas con otros *Alphacoronavirus*, en ocasiones podría suceder que la positividad no fuera por los FCoV, sino por cualquier otro del grupo (Barker y Tasker, 2020).

Para detectar el genoma del FCoV se realiza **RT-qPCR** (reversotranscriptasas con PCR cuantitativa), usando primers específicos para regiones como los **genes S, M o 7b**. Con el uso de la técnica de RT-qPCR se mejora la especificidad y sensibilidad de la prueba. Es posible diferenciar los serotipos utilizando primers del gen de la proteína S. Se ha sugerido que esta técnica podría además diferenciar entre los biotipos si se dirige al gen 3c, ya que parece estar truncado en la mayoría de los FIPVs, Sin embargo, otros estudios han indicado que está característica no siempre se cumple, por lo que no sería un indicador fiable del cambio de biotipo.

(Barker y Tasker, 2020). La prueba dirigida a las mutaciones de la proteína S no parecen mejorar de forma significativa el diagnóstico (Tasker, 2018, Felten y Hartmann, 2019). Se puede realizar en diversas muestras (efusión, biopsia, aspiraciones de tejidos), pero varios estudios han demostrado que existe muy poca sensibilidad en sangre y no se debe usar para el diagnóstico. Tanto esta prueba como la serología no deben usarse como único método de diagnóstico debido a los falsos negativos (algunas muestras, en particular las heces, pueden tener inhibidores del ARN, o pueden ser excreciones intermitentes) y posibles reacciones cruzadas con otros *Alphacoronavirus*.

La PIF se encuentra frecuentemente asociada a anemia normocítica normocrómica no regenerativa, trombocitopenia, leucocitosis con neutrofilia (con neutrófilos tóxicos o desviación a la izquierda) y linfopenia, proteínas totales aumentadas, hiperbilirrubinemia y disminución del ratio albúmina/globulina en sangre y efusiones (ratio A:G < 0,4 es significativo de PIF). Recientemente, también se ha asociado la presencia de microcitosis, con o sin anemia, con PIF (Tasker, 2018). También es útil medir **las proteínas de fase aguda**, especialmente la glicoproteína ácida α 1 (AGP), que es indicativa de PIF en valores superiores a 3 mg/ml apoya el diagnóstico junto con otros hallazgos. (Barker y Tasker, 2020).

El líquido de efusión acumulado se denomina trasudado modificado, normalmente de un tono amarillento, con una baja celularidad (< 5000 células nucleadas/ml con predominio de macrófagos y neutrófilos), alto en proteínas (> 35 g/L con >50% de globulinas) y con presencia frecuente de fibrina. Se puede realizar el test de Rivalta que evidencia la presencia de proteínas inflamatorias, el cual tiene un alto valor predictivo negativo, pero puede resultar positivo por otros procesos. También es útil la medición del ratio A:G (Albúmina / Globulina) y la AGP en líquido de efusión (Tasker, 2018; Felten y Hartmann, 2019).

La mayoría de los estudios que evalúan el diagnóstico se han hecho postmortem, por lo que sería de gran interés la realización de estudios y ensayos antemortem (Barker y Tasker, 2020).

VI. Tratamiento

Cuando se diagnostica la PIF en el gato, se sabe que no hay un tratamiento curativo y la actuación veterinaria se limita a aliviar el dolor, el sufrimiento, y proporcionar una buena calidad de vida al gato y si es posible, alargar su vida. Se pueden **clasificar** en: tratamientos paliativos, inmunomoduladores (diferenciados en inmunosupresores e inmunoestimulantes), antivirales y fármacos destinados a tratar otras enfermedades.

Los **tratamientos paliativos** están dirigidos a reducir la sintomatología, como pueden ser la fluidoterapia, drenaje del líquido ascítico y las efusiones pleurales, estimulantes del apetito, control de las náuseas y una alimentación adecuada junto a inyecciones de vitamina B12, probióticos, etc.

VI.1. Inmunomoduladores: Inmunosupresores

Tradicionalmente se ha intentado tratar la PIF desde dos puntos de vista contrarios: tratamientos **inmunosupresores** (puesto que parte de la patología de la PIF se debe a la respuesta inmune exacerbada que produce el gato) e **inmunoestimulantes** (para contrarrestar la disminución de la respuesta inmune celular que se produce en la PIF, y ayudar al SI a acabar con el virus).

- **Glucocorticoides:** el más comúnmente usado es la prednisolona. Los glucocorticoides se utilizan en la PIF por actividad antiinflamatoria e inmunosupresora. Disminuyen los niveles de linfocitos T, de linfoquinas, la migración de neutrófilos, monocitos y macrófagos. Reducen la producción de interferón; inhiben la fagocitosis y la quimiotaxis, el procesado de antígenos y disminuye la muerte intracelular. Pueden llegar a mejorar el estado anímico del animal y estimular el apetito, y tener cierto efecto en la disminución de la efusión, pero no es capaz de evitar la muerte del gato poco tiempo después. También se usa como colirio en la forma ocular (Donald, 2011). Los glucocorticoides se han usado para tratar la COVID-19, han demostrado reducir los ratios de mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes en estado grave. Sin embargo, no se recomienda su uso en pacientes con sintomatología leve, donde no está claro los efectos perjudiciales que podría presentar, ya que se han registrado algunos efectos como hiperglucemia o aparición de infecciones secundarias (Yang et al, 2020; OMS, 2021).
- **Anticuerpos monoclonales frente al Factor de Necrosis Tumoral- α (mAbs anti- $\text{TNF-}\alpha$):** se ha usado como tratamiento de infecciones virales mortales como VIH o influenza A, donde la producción excesiva de $\text{TNF-}\alpha$ agrava la sintomatología. Los mAbs anti- $\text{TNF-}\alpha$ han mostrado una alta actividad neutralizante contra $\text{TNF-}\alpha$ natural y recombinante, y se ha confirmado que inhibe in vitro las actividades del $\text{TNF-}\alpha$. Doki et al (2020) trataron a 10 gatos infectados intraperitonealmente con mAbs anti- $\text{TNF-}\alpha$ junto con itraconazol, observándose efectos terapéuticos en los animales. En un estudio en el que se evaluaba su efecto in vivo en 3 gatos a los que se les inoculó FIPV intraperitoneal (Doki et al., 2016), se apreció una disminución en AGP y VEGF en sangre, se observó un menor aumento de los neutrófilos, mayor número de linfocitos y mejora clínica en 2 de los 3 gatos, que no desarrollaron PIF, a diferencia del tercero. Sin embargo, se ha de señalar que el número de animales que participaron en el estudio

podrían ser insuficientes para sacar conclusiones. Se han registrado datos de pacientes con COVID-19 tratados con anti-TNF- α por otras causas médicas que han respondido favorablemente, reduciéndose la probabilidad de desarrollar una forma grave de la enfermedad, la mortalidad y el desarrollo de lesiones pulmonares reduciendo los niveles de citocinas proinflamatorias. Sin embargo, es necesario hacer ensayos clínicos para determinar el uso potencial de este fármaco para tratar la COVID-19 (Robinson et al., 2020; Salesi et al., 2021).

- **Clorambucilo:** se trata de un derivado nitrógeno aromático de la mostaza. Es alquilante y actúa en el ADN de las células cancerosas. El efecto inmunosupresor tarda de 2 a 4 semanas en observarse. Es usado en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, principalmente en la Leucemia linfática crónica, aunque también se puede usar en enfermedades inmunomediadas como la inflamación crónica intestinal. Se ha propuesto como un complemento al tratamiento con glucocorticoides para la PIF, usándose fuera de prospecto (Donald, 2011). No se han hecho estudios sobre este fármaco para tratar la COVID-19.
- **Ciclofosfamida:** también forma parte de los fármacos alquilantes, es inmunosupresor y anticanceroso. Se podría considerar su uso para tratar la PIF en combinación con glucocorticoides (Addie et al., 2009). Un artículo sugiere que podría ser efectivo contra los pacientes de COVID-19 que desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), dada la capacidad de reducir la actividad citotóxica de los linfocitos T (Revannasiddaiah et al. 2020). Además, se registró un caso en el que a un paciente se le tuvo que administrar ciclofosfamida por el desarrollo de una vasculitis p-ANCA, tras ello se apreció una regresión de las lesiones pulmonares y sintomatología, y no llegó a desarrollar el SDRA, concluyendo que podría haber sido gracias a su administración (Bořtuć et al., 2021).
- **Ciclosporina A:** Pfefferle et al (2011, citado en Pedersen 2014a), demostraron que la Ciclosporina A como otras inmunofilinas, interactúan fuertemente con la proteína no estructural 1 (Nsp1), de los coronavirus de cualquier género y bloquean la replicación, (como los humanos, el felino o aviares). Tanaka et al, en 2013 (citado por Pedersen 2014a) demostró que inhibía el crecimiento de FCoV en cultivo celular, pero no se ha demostrado in vivo. Se comercializa como un medicamento inmunodepresor (para personas), para reducir la inflamación. En los gatos con PIF se ha recomendado para disminuir la dosis de glucocorticoides, pero no hay estudios reglados en este sentido, y podría tener efectos tóxicos en el gato. Además de su efecto antiviral, su efecto inmunosupresor podría ser útil en la fase hiperinflamatoria de la COVID-19, pudiendo reducir los efectos de la tormenta de citocinas. A pesar de que se han registrado casos donde ha dado un buen resultado la ciclosporina A no

produjo un efecto terapéutico en pacientes con COVID-19 según un ensayo realizado (Barati et al., 2021), y debe ser más investigada.

- **Bloqueantes del receptor IL-6 (tocilizumab and sarilumab):** estos medicamentos son anticuerpos monoclonales usados en medicina humana para tratar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Niveles elevados de IL-6 se relacionan con signos graves en la COVID-19, aunque su mecanismo exacto no está claro. La OMS (2021) declara que estos fármacos han mostrado reducir la mortalidad, el tiempo de hospitalización y el tiempo en el que ha sido necesaria la ventilación mecánica y los recomiendan para tratar casos severos o críticos de COVID-19 (junto con corticoides). Sin embargo, el efecto de los medicamentos depende del papel que esté jugando la IL-6 en la enfermedad, y no tanto de la dosis o la concentración sanguínea (OMS, 2021), por lo que habría que valorar la importancia que tiene el IL-6 en la PIF para determinar si el uso de estos fármacos puede ser útil.
- **Azatioprina:** es una tiopurina que se utilizó como inmunosupresor para controlar el rechazo en trasplante de órganos, y posteriormente, también controlando enfermedades inmunomediadas como la colitis ulcerosa, el lupus sistémico, etc. No hay estudios específicos en gatos con PIF, además, en los gatos, tiene efectos tóxicos sobre la médula ósea (Donald, 2011). Tampoco hay estudios que la evalúen como tratamiento para la COVID-19.

VI.2. Inmunomoduladores: Inmunoestimulantes

- **Interferón humano- α recombinante:** los interferones son glicoproteínas “señalizadoras” de bajo peso molecular producida por los animales vertebrados para asistir al SI y activar las defensas antivirales. Una de sus funciones es la protección frente a infecciones víricas impidiendo la replicación del virus. El IFN- α humano se usa como terapia en enfermedades como la hepatitis B y C por sus propiedades antiinflamatorias y antivirales. Varios estudios parecen indicar que puede ser efectivo contra la COVID-19, tanto en monoterapia como combinado con otros fármacos, reduciendo el tiempo de hospitalización y eliminación de la infección y reduciendo la excreción del virus, aunque se recomienda llevar a cabo más estudios, enfocándose en qué subgrupos dentro de los IFN- α son más efectivos (Nakhband et al., 2021) Investigar su efecto administrado de forma inhalatoria sería interesante dada la afección respiratoria de la COVID-19.

Respecto a la PIF, solo hay un estudio in vitro realizado con péptidos inhibidores de la replicación del virus in vitro en el que se proponía que se utilizasen en combinación con el IFN- alfa humano, in vivo (Pedersen, 2014a). Se ha propuesto también usarlo oral, a bajas dosis como inmunoestimulante.

- **Interferón- ω felino (rFelIFN- ω):** interferón de tipo I obtenido por ingeniería genética que tiene actividad inmunomoduladora inmediata como la activación de células asesinas y lisis de células diana; y de acción retardada (aumento de la expresión de MHC I, presentación de células T-CD8 y muerte citotóxica. Está disponible comercialmente, pero no parece tener buenos resultados en gatos con PIF (Ritz et al., 2007). No hay estudios de este tratamiento en pacientes con COVID-19.
- **Polyprenyl Immunostimulant™ (PI):** fabricado por Sass and Sass Inc, es un producto biológico según la FDA (Food and Drug Administration), licenciado condicionalmente como terapéutico para la reducción de los signos graves producidos por el herpesvirus felino, y es seguro en gatos de más de 8 semanas de edad. La estructura química del PI está basada en un extracto vegetal llamado Phosprenyl (poliprenoles fosforilados), extraídos de las moras que se usa en Rusia para tratar un amplio rango de infecciones virales en varias especies animales. Regula la biosíntesis de ARNm, y las citocinas producidas por los linfocitos T-cooperadores tipo I, responsables de la activación de macrófagos y promueve la inmunidad celular, mediante receptores toll-like.

Está siendo usado (fuera de prospecto) para prolongar la vida de formas leves de PIF en forma seca, donde parece mejorar los síntomas y alargar la vida del gato una media de 200 días en un estudio que, sin embargo, no utilizó un grupo placebo (Legendre et al., 2017). No tiene utilidad en formas más graves o en la forma efusiva y es caro (Pedersen, 2014a). Este medicamento no se ha propuesto ni probado para tratar la COVID-19.

VI.3. Antivirales

- **GC376 y GC373** (inhibidores competitivos de las proteasas 3C-like): se trata de un compuesto peptídico sintético desarrollado por Kim et al. (2015) que inhibe las proteasas 3C-like de varios tipos de virus ARN. La función de la proteasa del FCoV es clivar la polimerasa viral de la poliproteína 1 (esencial para la replicación). El GC376 y su precursor el GC373 incorporan en su estructura un sustituto de la glutamina y un residuo de la leucina que corresponden a los sitios de las P1 y P2 en el sustrato (Kim et al., 2015). Son capaces de inhibir la replicación del coronavirus felino in vitro de forma reversible. Se administra por vía subcutánea 2 veces al día durante 12 semanas y parece tener buenos resultados contra la PIF, revirtiendo los síntomas y lesiones tales como las efusiones abdominales y recuperando valores sanguíneos normales (Kim et al., 2016; Legendre et al, 2017; Barker y Tasker, 2020). Respecto a los efectos secundarios se han informado lesiones en el punto de inyección e interrupción del desarrollo normal de los dientes en gatos menores de 4 meses. No está disponible comercialmente.

La 3CL es de gran importancia en la replicación del SARS-CoV-2, y ambas moléculas inhiben su crecimiento en cultivo celular (Sharun et al., 2021). En un estudio en el que se evaluaba su capacidad de inhibir la replicación de SARS-CoV-2 usando un virus adaptado a ratones como modelo, presentó menos eficacia que en estudios *in vitro*, pero fue capaz de inhibir la replicación cuando se utilizó en conjunto con GS-441524 (Shi et al., 2021).

- **CA074-Me y E64d** (inhibidores de las catepsinas): Se basa en la dependencia del FIPV y FECV de la de catepsina B para la escisión de la proteína S, que les permite entrar en la célula para su replicación (Regan et al, 2008). No presentan citotoxicidad *in vitro*. Presentan sinergismo con las moléculas GC376 y GC373, pero son menos potentes y tienen una acción más corta cuando se administran solas. No se han realizado estudios relacionados con estas moléculas en la COVID-19.

- **Análogos de la adenosina (GS-5734 (pro-droga) y GS-441524)**: el GS-441524 es un nucleósido trifosfato adenosina cuya patente pertenece a la compañía Gilead. Actúa como un sustrato alternativo en el finalizador de la cadena de ARN, la RdRp.

El GS-5734 es el principio activo del fármaco humano Remdesivir el cual se ha investigado como posible tratamiento para la COVID-19, ha mostrado buenos resultados disminuyendo el tiempo de recuperación, aunque se han detectado signos moderados de toxicidad renal y hepática (FIP, 2020). El Remdesivir ha sido aprobado por la FDA en EEUU como tratamiento para la COVID-19. Recientemente se ha visto que la molécula GS-441524 podría ser más eficaz para tratar la COVID-19, ya que es el metabolito principal que llega a los pulmones (Li et al, 2021).

En gatos se ha estudiado el efecto curativo de esta molécula con resultados prometedores tanto inhibiendo la replicación vírica en cultivo celular, como revirtiendo los síntomas, normalizando los valores sanguíneos y bioquímicos y deteniendo el avance de la enfermedad en gatos (Murphy et al., 2018; Pedersen et al., 2019b). Se recomienda usarlo durante 84 días a una dosis de 4mg/kg cada 24 horas. El porcentaje de curación es alrededor del 80% de los gatos tratados, disminuyendo algo este valor en la forma neurológica y ocular, ya que las concentraciones de fármaco que se alcanzan en esas regiones son menores. Esto parece solucionarse subiendo la dosis del fármaco (8mg/kg q24h) y mantenerla un mínimo de 12 semanas más (Addie et al., 2021; Barker y Tasker, 2020). No se ha detectado toxicidad, y el único efecto secundario apreciado son lesiones en los puntos de inyección. Este fármaco no está disponible comercialmente, pero se sabe que existe una gran actividad comercial en el mercado negro, y muchos propietarios han completado el tratamiento en diversos países.

Actualmente existe un fármaco disponible en EEUU llamado Mutian®X (la molécula exacta utilizada no es pública, pero parece ser muy similar a la GS-441524), el cual se comercializa en

forma de viales de administración subcutánea y, recientemente, en cápsulas. Además, en un estudio realizado por Addie et al. (2020b) con 29 gatos de 5 albergues, se comprobó que la administración de Mutian®X detuvo la excreción de FCoV de la mayoría de los gatos, aunque 4 de ellos necesitaron ser tratados de nuevo.

- **Lopinavir/ritonavir:** Lopinavir es un inhibidor de la proteasa del VIH. El ritonavir es un nucleósido sintético y un análogo de la purina con actividad antiviral cuyo mecanismo exacto se desconoce, aunque interfiere con la síntesis y replicación del ARN vírico. Se usan combinados para tratar el VIH, actuando el ritonavir como un potenciador del lopinavir. Se ha observado que el lopinavir inhibe la replicación del FIPV actuando en la fase de entrada a la célula, aunque se cree que su actividad principal no es contra la 3CL, sino otras proteasas (Theerawatanasirikul et al., 2020). La OMS (Organización Mundial de la Salud) no recomienda su uso en la COVID-19 ya que no hay evidencias de que mejore la clínica ni la mortalidad de la enfermedad, y podría estar relacionado con la aparición de efectos adversos como diarrea, náuseas o vómitos.
- **Nelfinavir/Cefarantina:** estos dos fármacos se han estudiado combinados, el nelfinavir es un inhibidor de la proteasa usado en VIH-1 que inhibía la replicación del FIPV en cultivo celular cuando se usaba junto a GNA (*Galanthus nivalis* agglutinin) (Pedersen, 2014a), pero no se han realizado más estudios. Este fármaco inhibe el crecimiento del SARS-CoV-2 en cultivo celular, y parece actuar contra la proteasa principal. La cefarantina es un producto natural extraído de plantas del género *Stephania* con propiedades antiinflamatorias y antineoplásicas que actúa contra el SARS-CoV-2 impidiendo que se una al receptor celular, y ha presentado sinergismo con el Nelfinavir in vitro (Ohashi et al., 2021).

VI.4. Tratamientos usados para tratar otras enfermedades

- **Doxiciclina:** fármaco antimicrobiano de amplio espectro de la familia de las tetraciclinas. Se le han atribuido otras propiedades como antiinflamatorias, anti-apoptosis, antiparasitario y antiviral. Ha resultado efectivo in vitro e in vivo frente a varios virus, aunque no se conoce su mecanismo (se sospecha que sea capaz de inhibir las metaloproteasas de matriz, la RdRp, la IL-6 o unirse a las dobles cadenas de ARN). Parece ser capaz de unirse a la proteína S y la proteasa principal del SARS-CoV-2 inhibiendo su replicación antes y después de entrar a la célula. Se han visto buenos resultados en algunos estudios en pacientes con sintomatología severa, reduciéndose el tiempo de hospitalización y mortalidad, pero no se recomienda su uso debido a los pocos datos existentes y al riesgo de resistencias (Narendrakumar et al., 2021). En el estudio realizado por Dunowska y Ghosh (2021) se observó una inhibición del crecimiento

de FIPV en cultivos in vitro a las 24 horas. Sin embargo, es necesario investigarse más a fondo y realizar más estudios in vivo.

- **Ozagrel hidrocloreuro:** se trata de un inhibidor de la enzima tromboxano sintetasa A2, que es la que favorece la agregación plaquetaria. Se han estudiados solamente dos casos en los que se suministró tanto unido a prednisolona como solo, durante 9 y 12 meses, respectivamente. En ambos se apreció mejoría a las 2 semanas de comenzar el tratamiento, desapareciendo las efusiones y manteniéndose el gato en buenas condiciones durante 11 y 18 meses sin observarse efectos secundarios (Watari et al., 1998). Este fármaco no se ha probado ni sugerido para tratar la COVID-19.
- **Pentoxifilina:** Derivado xantínico, se utiliza para mejorar la circulación sanguínea en casos de esclerosis vascular por diferentes condiciones tales como procesos inflamatorios y dermatológicos. Actúa sobre la membrana plasmática de los hematíes y reduce la inflamación. Podría ayudar frente a la vasculitis producida en gatos con PIF. En los gatos, su uso es fuera de prospecto. En un estudio en 2011 (Kang and Park, 2011), se trató a un gato de 6 meses con signos de PIF y positivo a RT-PCR a FCoV con INF- α , pentoxifilina y glucocorticoides en el que el gatito permaneció sano y sin efusiones durante más de 5 meses. En un estudio con 23 gatos, no se observó ningún efecto beneficioso en la calidad de vida, parámetros sanguíneos ni tiempo de supervivencia (Pedersen, 2014a). No hay estudios reglados que aclaren su papel en la mejoría y prolongación de la vida (Donald, 2011). Se ha sugerido como tratamiento para la COVID-10 debido a sus características, y se han realizado dos estudios clínicos con pacientes donde no se observó daño asociado al tratamiento, pero tampoco un beneficio claro, por lo que debe investigarse más (Wall et al., 2021).
- **Ácido salicílico (aspirina):** inhibe la ciclooxigenasa y, en consecuencia, inhibe la síntesis de prostaglandina y tromboxano. Produce analgesia, es antipirético, reduce la agregación plaquetaria y la inflamación. Los efectos secundarios suelen ser gástricos, aunque puede tener efectos más graves como anemia y acidosis metabólica. Además, estaría contraindicada en gatos con PIF con afección hepática o renal. Podría tener algún beneficio en formas localizadas como la afección ocular, pero no se recomienda su uso (Donald, 2011). Se han documentado efectos antivirales contra virus humanos y se ha sugerido que podría tener un efecto beneficioso en la COVID-19, aunque se recomienda tener precaución por los posibles efectos adversos (Bianconi et al., 2020).
- **Cloroquina e hidroxiclороquina:** Se usa como tratamiento contra la malaria, produce la inhibición en la replicación del FIPV y tiene propiedades antiinflamatorias in vitro. Actúa aumentando el pH del endosoma y por lo tanto inhibiendo la fusión de las membranas. Se ha

probado también en gatos con infección experimental, y el grupo tratado presentaba mejorías clínicas junto con una elevación de ALT (lo que indica hepatotoxicidad), (Takano et al. 2013b), sin embargo, se recomienda hacer nuevas investigaciones en combinación con otros fármacos. Se ha investigado el uso de estos fármacos para tratar la COVID-19, sin embargo, no parecen tener un efecto apreciable en la mortalidad y gravedad de la enfermedad. Además, su uso incrementa el riesgo de padecer diarrea, náuseas y vómitos, y no se puede excluir que pueda aumentar el riesgo de muerte o causar daño cardiotóxico, por lo que la OMS no recomienda su uso (Peña-Silva et al., 2021).

- **Itraconazol:** es un antifúngico usado en el tratamiento de la dermatofitosis por *Microsporum canis* en los gatos. Tiene menos efectos adversos que otros antifúngicos en el perro y el gato. A parte de su efecto antifúngico, tiene efecto antiinflamatorio no bien entendido, probablemente por la supresión de la proliferación de linfocitos T, inhibición de la actividad proinflamatoria dependiente de Ca⁺⁺ provocada por los neutrófilos e inhibición del leukotrieno B4. Se ha observado la reducción de la proliferación del FIPV I (Doki et al., 2020), sin embargo, no se conoce su papel en gatos enfermos con PIF. A pesar de mostrar resultados prometedores in vitro, los estudios realizados en modelos animales y pacientes de la COVID-19 no han mostrado que el itraconazol sea efectivo inhibiendo la replicación, disminuyendo la excreción ni mejorando los síntomas de la enfermedad (Liesenborghs et al., 2021).
- **Ivermectina:** es un antiparasitario que interfiere con la función muscular y nerviosa de los helmintos uniéndose a los canales de cloro de glutamato. La ivermectina es un fármaco barato, fácil de conseguir y disponible en veterinaria. Se cree que podría tener efecto inmunomodulador, aunque el mecanismo no está claro. Se sugirió la hipótesis de que podría ser efectivo frente al SARS-CoV-2 mediante la modulación alostérica del receptor nicotínico α -7. Aunque se ha demostrado este hecho in vitro, la concentración en sangre necesaria para dicho efecto es difícil de lograr en humanos. En pruebas con modelos animales infectados con SARS-CoV-2, sí se apreció modulación alostérica de los receptores, pero no evitó la pérdida de peso. Los datos que se tienen hasta la fecha sobre la eficacia de la ivermectina son controvertidos y poco fiables, por lo que el efecto de la ivermectina no está claro y debe estudiarse más (Peña-Silva et al., 2021). Este medicamento es habitualmente usado en ganadería, pero no en pequeños animales. No se ha probado este fármaco para tratar la PIF.

VII. Vacunación y Prevención

Debido a la complejidad de su patogenia, no se ha logrado desarrollar una vacuna eficaz contra la PIF. Se intentó producir una vacuna con “virus Vacuna” que codificaba una proteína S completa de una cepa virulenta de FCoV II, pero producía ADE en los gatos. Con la intención de

evitar este fenómeno, se desarrolló una vacuna intranasal portadora de una cepa mutante DF2 de FCoV tipo II incapaz de replicarse a más de 31°C (termosensible) que producía protección basada en anticuerpos IgA de acción local en mucosas respiratoria e inmunidad celular, lo que impediría el desarrollo de anticuerpos IgG y el desarrollo de ADE (Gerber et al., 1990). Sin embargo, solo es eficaz en gatos seronegativos, y la primera dosis debe ponerse a las 16 semanas. A esta edad la mayoría de los gatitos ya se ha contagiado, un hecho muy difícil de evitar. Además, el hecho de que la vacuna porte el serotipo II mientras que el más habitual es el I podría reducir su eficacia. No se puede diferenciar los anticuerpos vacunales de aquellos producidos por la infección (Barker y Tasker, 2020). Por otro lado, los estudios experimentales para detectar la fracción de prevención han dado valores entre 0 y 75%. No se ha reportado ADE en esta vacuna en estudios de campo, pero sí en condiciones experimentales (Barker y Tasker, 2020). Actualmente está disponible comercialmente en Estados Unidos y Europa, pero la Asociación Mundial de Veterinarios de Animales de Compañía (WSAVA) no recomienda su uso.

Se han estudiado otras vacunas candidatas basadas en virus recombinantes sin éxito de forma intranasal y muscular, pero no resultaron efectivas en gatos no seronegativos, y se informó del desarrollo de ADE con la vacunación de virus avirulento (Balint et al., 2014).

Dado el limitado uso de la vacuna, es necesario implementar otras medidas preventivas en establecimientos en los que coexistan un número alto de gatos. Se puede reducir la transmisión asegurando un número suficiente de cajas de arena, y manteniendo una correcta higiene. Se deben tomar medidas para reducir el estrés de los gatos, incluyendo evitar hacinamientos, una correcta alimentación, higiene y desparasitación regular. Se debe evitar seguir criando con gatos cuya descendencia ha presentado PIF. Se puede separar a las gatas preñadas unas semanas antes del parto para evitar el contacto de los gatitos con el resto de los gatos, y se ha sugerido separar a los gatitos de sus madres antes de que desaparezca la inmunidad materna. Sin embargo, esto puede ser difícil de efectuar, y contraproducente para el desarrollo de los gatitos (Barker y Tasker, 2020).

Una herramienta útil podría ser realizar qRT-PCR en muestras de heces para detectar portadores crónicos que excretan virus de forma persistente, aunque puede complicarse por las reinfecciones y excreciones intermitentes. También se podría hacer uso de pruebas de detección de anticuerpos en gatos que vayan a ser introducidos en una colonia o criadero, permitiendo evitar la entrada del virus o separar a gatos infectados y no infectados (Felten y Hartmann, 2019). Por último, se recomienda no introducir nuevos gatos en una casa en la que haya muerto un gato con PIF hasta que hayan transcurrido 2 o 3 meses (Barker y Tasker, 2020).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Dadas las características comunes que presentan la COVID-19 y la PIF por pertenecer a la misma familia (*Coronaviridae*), los tratamientos y vacunas desarrollados para cada una de las enfermedades pueden aportar información útil para favorecer el avance del conocimiento y control de ambas.

El objetivo principal de este trabajo es comparar las características de ambos virus, el SARS-CoV-2 y el FIPV, con el fin de encontrar similitudes y diferencias en su patogenia, tratamientos usados y vacunas en ambas enfermedades.

Como segundo objetivo, se pretende detectar qué tratamientos frente a la PIF son los más utilizados, así como el nivel de eficacia apreciado por los veterinarios, por medio de la realización de una encuesta en clínicas veterinarias de Zaragoza.

METODOLOGÍA

La metodología de este trabajo se ha basado, por una parte, en la búsqueda bibliográfica de artículos científicos en bases de datos y buscadores fiables. Principalmente las búsquedas se han realizado a través de AlcorZe, y en las bases de datos *PubMed*, *Elsevier*, *Mendeley* y *National Center for Biotechnology Information*.

Por otro lado, se ha realizado una encuesta (adjuntada en el anexo I) para recopilar información acerca de los tratamientos usados actualmente en las clínicas de Zaragoza para tratar la PIF. El formulario se ha realizado mediante la plataforma Google Forms, con intención de hacerla intuitiva, de fácil acceso y garantizando el anonimato de las clínicas veterinarias. Una vez obtenido los datos, se han sacado conclusiones con ayuda de las gráficas obtenidas mediante la misma plataforma y realizadas con ayuda de programas como Microsoft Excel. La encuesta se envió a 50 clínicas de Zaragoza y se obtuvieron respuesta en 25.

La encuesta pretende conocer qué tratamientos usan y el nivel de eficacia que tienen en los casos de PIF que han diagnosticado, si bien no se ha detallado el método de diagnóstico utilizado, partiendo de la confianza en la profesionalidad de nuestros veterinarios. Sin embargo, sí se les pidieron los criterios que debían cumplir los gatos enfermos/infectados para empezar un tratamiento.

Las siguientes preguntas pretendían conocer:

Tratamiento aplicado de manera habitual a los gatos diagnosticados de PIF de forma independiente para la forma efusiva y la no efusiva. Los posibles tratamientos experimentales utilizados en ambas formas.

La valoración del nivel de eficacia de los tratamientos, evaluando la mejoría en la calidad de vida del gato (buen estado de ánimo, apetito, ausencia de dolor), del 1 al 10, siendo 1 nada efectivo y 10 muy efectivo. Unido al tiempo que se consiguió alargar la vida del gato, dividido en: < 1mes, de 1 a 6 meses, de 6 meses a 1 año y > 1 año.

Si los encuestados no habían probado nuevos tratamientos, se solicitaban las razones, dando como opción: “son difíciles de conseguir”, “son caros”, “son difíciles de administrar”, “hay poca evidencia de su efectividad” y “producen efectos secundarios graves”. Finalmente se preguntó sobre el éxito obtenido según la forma clínica (efusiva o no efusiva), con los tratamientos utilizados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I. Comparación de la patogenicidad y vacunación de la PIF y la COVID-19

El SARS-CoV-2 es un coronavirus humano de reciente aparición perteneciente a la familia de los *Betacoronavirus* que fue reportado por primera vez en marzo de 2020 en Wuhan, China. Es un virus zoonótico que circula en murciélagos silvestres y, a día de hoy, no se ha confirmado la existencia de un huésped intermedio (Stout et al., 2020).

La infección por SARS-CoV-2 en gatos ha sido informada de forma natural y experimental, con el desarrollo de signos respiratorios leves. Se cree que la capacidad de infectar a los gatos deriva de la gran similitud del receptor ACE2 (Angiotensin-Converting-Enzyme 2) felino con el humano, con el que muestra un 85,2% de homología. Experimentalmente se ha comprobado que tras 24 horas post infección ya son capaces de infectar a otros gatos susceptibles en contacto con ellos, y no suelen mostrar signos clínicos. Se recomienda estudiar su posible papel como potencial transmisor a la especie humana, aunque todavía no se ha confirmado (Stout et al., 2020). En un estudio realizado este año en el que se examinaron 5 gatos convivientes con propietarios positivos a SARS-CoV-2 (Bessièrre et al., 2021), solo dos de ellos excretaron virus, pero la excreción fue débil y transitoria, por lo que probablemente los gatos no jueguen un papel importante en la epidemiología.

La **estructura** del SARS-CoV-2 es igual a la del FCoV, compartiendo las mismas proteínas estructurales y sus funciones conocidas (M, E, S, N). La proteína S está dividida en S1 y S2 y los sitios de activación son el S1/S2 y el S2', al igual que el FCoV tipo I.

El **genoma** del SARS-CoV-2 también es muy similar, conserva los ORFs básicos 1a y 1b que codificarán poliproteínas que, una vez escindidas, participarán en la replicación, incluyendo una RdRp. Las proteasas que participan en el clivaje son las mismas que en el FCoV, proteasas 3CL y papain-like. Los siguientes ORFs codifican las proteínas estructurales S, E, M y N y, como ORFs accesorios posee, el 3a, 6, 7ab, 8 y 10 (Tsai et al., 2020).

El SARS-CoV-2 también presenta una alta tasa de **mutación**, con el surgimiento de nuevas variantes desde el comienzo de la pandemia, y estas mutaciones podrían afectar a la virulencia y transmisibilidad. El **proceso de replicación** es muy similar, exceptuando que usa los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), que son muy numerosos en el epitelio de las vías respiratorias y en el epitelio de los alveolos tipo I y II, lo que explica su tropismo respiratorio, aunque también se encuentran en otros órganos como riñones, cerebro, corazón, e intestino. A su vez, también se encuentra en los macrófagos alveolares, donde es capaz de replicarse. La subunidad RBD de la S1 es la encargada de unirse a los receptores, y la fusión a la membrana se hace mediante la S2. Al igual que en el FCoV, se requiere la escisión de varias regiones de la proteína S para darse a cabo la fusión de membranas, al igual que una bajada del pH del endosoma. La escisión del lugar de activación S1/S2 se lleva a cabo por la TMPRSS2 y el S2' por una proteasa furina, aunque no se descarta la participación de catepsinas B/L (Ganesh et al., 2021).

Al igual que ocurre con los FCoV, la mayoría de infectados por SARS-CoV-2 la cursan de forma asintomática o leve, pero un pequeño porcentaje desarrolla una forma grave de la enfermedad con neumonía, shock sistémico y fallo multiorgánico. Esto es debido a un proceso denominado **“tormenta de citocinas”**, cuyo desencadenante no está claro. Probablemente esté mediada por macrófagos y células dendríticas, que desencadenan una liberación masiva de citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF- α , IL-6 o IL-12, que también juegan un papel importante en la patogenia de la PIF, donde también aparece SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Las células endoteliales también son células diana en la COVID-19, y su infección produce inflamación y aumento de la permeabilidad vascular, lo que empeora la enfermedad (Ganesh et al., 2021). Consecuencia de esto es la aparición de lesiones con infiltración de células inflamatorias mononucleares, edema, vasculitis y formación de membranas hialinas (Paltrinieri et al, 2021). La COVID-19 afecta más gravemente a personas ancianas e inmunodeprimidas, sin embargo, al contrario que en la PIF, no parece afectar de forma grave a niños y adolescentes, a pesar de poder tener un SI menos desarrollado.

Al igual que en la PIF, una **inmunidad celular** temprana, especialmente gracias a los linfocitos T, parece prevenir el desarrollo de formas graves, mientras que la linfopenia y la depleción de linfocitos T es un signo frecuente en pacientes con enfermedad severa. Sin embargo, mientras que la respuesta humoral parece ser perjudicial en la PIF, aún no está claro si los Acs producen un efecto protector o perjudicial en la COVID-19 (Cloutier et al., 2020; Ganesh et al., 2021).

El **ADE** en el SARS-CoV-2 no está estudiado, pero parece que se produce una activación de los macrófagos debido a la entrada del virus mediante los receptores Fc, de las inmunoglobulinas que son alterados aumentando su acción proinflamatoria. Se cree que es producido por el contacto previo con otros coronavirus que induce una respuesta humoral (Paltrinieri et al, 2021).

Las vacunas en la COVID-19 se están orientando a producir inmunidad frente a la proteína S, ya que parece producir una respuesta inmunitaria más potente y duradera en modelos preclínicos (Li et al., 2020). Una de las tecnologías utilizadas son las **vacunas de vectores**, en las que usan otros virus en los que se ha transferido el gen de la proteína S al ADN del virus, que producirá ARNm que dará lugar a la síntesis de la proteína S del SARS-CoV-2. La vacuna de AstraZeneca (Vaxzevria), la más usada actualmente, y la de Gamaleya (Sputnik V) usan esta tecnología. Una técnica reciente que se ha utilizado en vacunas como BionTech (Pfizer) o SPIKEVAX (Moderna) son las **vacunas ARNm**, que portan nanopartículas lipídicas que permiten la introducción del ARNm codificante para la proteína S en la célula huésped. Estas vacunas generan una respuesta de anticuerpos neutralizantes y de inmunidad celular, y no presenta el riesgo de la integración genómica. Sin embargo, podría activar la respuesta inmune mediada por IFN, lo que llevaría a la degradación del ARNm y la disminución de la eficacia, además del peligro de producir autoinmunidad. Otro tipo de vacunas se están usando y desarrollando, como vacunas que portan péptidos de proteínas, en partículas semejantes a virus (VLP), ADN, o vivas atenuadas (Ni et al., 2021). Actualmente hay 7 vacunas intranasales en desarrollo, las cuales pretenden producir una respuesta local de IgA e inmunidad celular. Aunque no está claro el tiempo de duración de la inmunidad ni cuales son los títulos mínimos de anticuerpos neutralizantes que pueden proteger contra la infección (Li et al., 2020). No se ha informado de la producción de ADE en las vacunas utilizadas, pero el ADE se ha producido con las vacunas del SARS-CoV y el MERS-CoV, y es un riesgo a tener en cuenta en las vacunas para la COVID-19 (Wen et al., 2020).

Una vacuna eficaz debería inducir la producción de anticuerpos neutralizantes contra el RBD de la proteína S, a la vez que induce una respuesta celular basada en linfocitos T, algo que aún no se ha conseguido en la COVID-19 ni en la PIF.

II. Resultados de las encuestas

La encuesta se realizó a 25 clínicas, de las cuales 4 no habían tenido casos de PIF en los últimos años, por lo que no cumplimentaron el resto del formulario. Respecto a las condiciones que debían cumplir los gatos para iniciar el tratamiento, 5 de ellos lo aplicaban cuando el dueño estaba de acuerdo, 1 lo ponía en marcha si podía mejorar la calidad de vida del gato, y 1 llevaba a cabo el tratamiento dependiendo de la fase de la enfermedad y el tipo de respuesta inmune que esté presentando el gato. La mayoría, (16 encuestados; 76,2%) llevaban a cabo las tres opciones, dependiendo de las características del gato infectado.

En general, las recomendaciones de los investigadores en PIF, tanto para iniciar el tratamiento (o la eutanasia, en su caso), parte de una información adecuada a los responsables del gato, advirtiendo sobre la duración del tratamiento, los efectos secundarios y la eficacia de los mismos. Dado que no hay garantía de la eficacia, inicialmente se parte de la idea de prolongar la vida, a la par que mejore la calidad de vida. Si no se puede evitar el sufrimiento, no se debe recomendar. Nunca se recomienda la eutanasia mientras el gato actúe y parezca normal, a pesar de tener un diagnóstico de PIF confirmado (Addie et al., 2009; Pedersen, 2009). La mayoría de los encuestados actúan de una forma coherente con las recomendaciones.

En el **tratamiento habitual** de la **forma no efusiva**, la mayoría usaban glucocorticoides junto con tratamiento sintomático (70%; 14/20), un 15% (3/20) usaban inmunoestimulantes (algunos especificaban Impromune o IFN- ω felino), un encuestado usaba ambos glucocorticoides e inmunoestimulantes (por lo que a la hora de realizar la gráfica se ha sumado un valor más a cada categoría) y 2 usaban glucocorticoides combinados con antibiótico. El tratamiento de base más recomendado son los glucocorticoides (Hartmann, 2005; Pedersen, 2009;), sin embargo, no se han realizado estudios específicamente para determinar su eficacia (**Figura 1**).

Respecto al tratamiento de la **forma efusiva**, 11 encuestados seguían usando glucocorticoides y tratamiento paliativo, que incluía vaciar las efusiones abdominales, 3 de ellos añadían diuréticos como furosemida a lo anterior, 1 usaba una combinación de glucocorticoides, diuréticos y antibióticos, 1 usaba IFN- ω felino y 1 ambos glucocorticoides e inmunoestimulantes (por lo que a la hora de realizar la gráfica se ha sumado un valor más a cada categoría). Por otro lado, 1 remitía al gato a un hospital 24 horas, otro planteaba directamente la eutanasia y 1 ya aplicaba la molécula GS-441524 de forma habitual (**Figura 1**). Es frecuente que los gatos permanezcan aparentemente normales (comportamiento, alimentación), hasta fases muy avanzadas de la enfermedad (Addie et al, 2009) y en ocasiones, el gato llega a la clínica en las fases terminales, máxime si se tiene en cuenta que la forma efusiva evoluciona más rápidamente y las

posibilidades de éxito, son bajas. Es comprensible que algunos profesionales no tengan otra opción que eutanasiar al gato (Addie et al, 2009; Pedersen, 2009).

Las alternativas de tratamiento utilizadas por los encuestados entran dentro de las más usadas aparte de los glucocorticoides. Así, el uso de Impromune®, es un producto basado en la composición del calostro, son nucleótidos a los que se les atribuye la capacidad de fortalecer el sistema inmune, pero no hay estudios específicos sobre su eficacia en la PIF. El **Interferón-ω felino** también se considera inmunoestimulante, que tiende a mejorar la respuesta inmune celular, considerada la única capaz de detener o retener, la evolución de la enfermedad. Sin embargo, los resultados de algún estudio (con placebo y otro sin controles), no ha producido ningún beneficio claro (Addie et al, 2009). De los 21 encuestados, solo 2 habían usado interferón-ω felino para tratar la forma efusiva y 1 para la no efusiva. De los 3, 2 evaluaron la mejora de la calidad de vida con un 1 (nada efectivo), y el tercero con un 6.

Los antibióticos también son utilizados con frecuencia, dado el poder inmunosupresor que producen los glucocorticoides, que puede exponerles a infecciones concomitantes. Actualmente, se recomienda utilizar la doxiciclina (máxime tras los nuevos conocimientos sobre este antibiótico en la COVID-19; (Dunowska y Ghosh, 2021)), clindamicina o cefovecine (esta por su amplio espectro y facilidad de administración).

La valoración de la mejora de la calidad de vida con los glucocorticoides en la **forma no efusiva** varía de 1 a 4, mientras que la mayoría había logrado alargar la vida menos de un mes (71,4%, 10/14) o de 1 a 6 meses (14,3%, 2/14). En contraposición a estos resultados, un encuestado le ha dado una valoración de 8, con un tiempo de supervivencia de más de 1 año.

La valoración del tratamiento combinado de glucocorticoides y antibiótico obtuvo una valoración de 2 y 3 en calidad de vida, y ambos consiguieron alargar el tiempo de vida menos de 1 mes. El tratamiento con Impromune obtuvo una valoración de 8 y dice haber aumentado el tiempo de supervivencia más de 1 año, pero aclara que fue un gato positivo sin sintomatología, por lo que probablemente fuera un gato infectado con FCoV pero sin PIF.

En la **forma efusiva**, la valoración del tratamiento con glucocorticoides varía entre 1 y 4, nueve de ellos dicen haber alargado la vida menos de un mes, y 2 de ellos de 1 a 6 meses. La combinación de glucocorticoides y diuréticos sigue esta misma tendencia, aunque el encuestado que combinaba glucocorticoides, diuréticos y antibióticos, valoró una mejoría en la calidad de vida aceptable (7) y se alargó la vida más de un año. El uso de glucocorticoides e interferón-ω

felino tuvo muy malos resultados tanto en la calidad de vida como en el tiempo de supervivencia, (1 y < 1 mes).

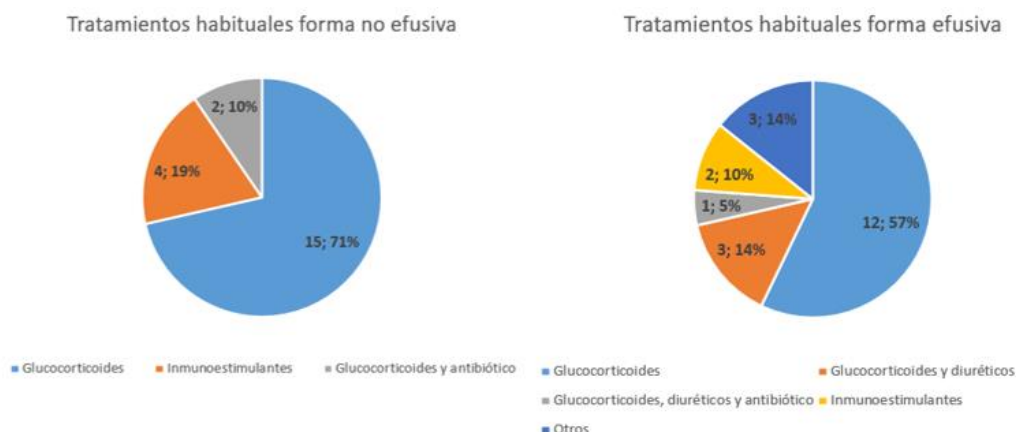


Figura 1: Tratamientos habituales en la forma no efusiva y efusiva

Solo 5 encuestados habían probado **nuevos tratamientos** en los gatos en ambas formas o solo en alguna. Cuatro de ellos habían llevado el seguimiento del tratamiento con la molécula GS-441524 o el Mutian®X (que habían comprado y decidido usar los propietarios) y uno había probado el itraconazol.

El **itraconazol** había alargado la vida menos de un mes, y tenía una valoración de 3 en la calidad de vida del gato. Los dos encuestados que han usado la molécula GS-441524 en la **forma no efusiva** han valorado la calidad de vida con un 10. Respecto al tiempo de supervivencia, no se ha incluido en la encuesta la opción de que el gato se haya recuperado completamente y sigue sano a día de hoy, ya que se considera que no hay un tratamiento eficaz. Debido a ello, es posible que cuando se ha dado este caso, los encuestados hayan elegido la opción de > 1 año, ya que algunos de ellos la han elegido especificando que el gato sigue sano un tiempo después de acabar el tratamiento en un rango de 2 meses a 2 años. Uno de los dos que la han usado en la forma no efusiva ha elegido la opción de > 1 año, y otro ha especificado que sigue sin sintomatología 9 meses después. Los cuatro que han usado el mismo tratamiento **para la forma efusiva** (se incluye aquí los resultados del encuestado que usaba la molécula como tratamiento habitual) han mostrado los mismos resultados en cuanto a calidad de vida, uno ha elegido la opción de > 1 año, y el resto especifican que siguen vivos y sanos 2, 3 y 24 meses después de finalizar el tratamiento.

En general, las valoraciones tanto en la mejora de la calidad de vida como de tiempo de supervivencia con los tratamientos tradicionales son muy desfavorables. Los resultados obtenidos en cuanto a la **molécula GS-441524/Mutian®X** son muy prometedores indicando que serían un tratamiento eficaz contra la PIF, en la línea de lo que ha observado Pedersen (2019a).

Estos autores estudiaron gatos con edades entre 3,4 a 73 meses de edad, 26 con forma efusiva o mixta y 5 con no efusiva (no se realizó con gatos con forma neurológica y ocular) se administró 2 mg/kg vía SC cada 24 h, al menos 12 semanas, cuando era necesario se aumentó a 4 mg/kg. Los gatos que llegaron con formas muy graves murieron o eran eutanasiados, solo quedaron 26 en el estudio. Tras una ronda de tratamiento, 16 gatos permanecían sanos al menos 1 a 2 años. Ocho gatos recidivaron en 3 a 84 días tras el tratamiento. Dos eran neurológicos. Del resto, 3 se trataron de nuevo con la misma dosis, en 5 gatos se dobló la dosis. Entre ellos había uno con cuadro neurológico. Todos mejoraron y estaban sanos al final del estudio. Uno de esos gatos, con forma neurológica no respondió al segundo tratamiento y fue eutanasiado. Dos de los gatos se trataron por tercera vez a dosis más alta y se recuperaron. En total, 24 gatos tratados se recuperaron y permanecieron sanos, al menos entre 1 a 2 años. Los autores recomiendan el uso de análogos de nucleósidos para el tratamiento de la PIF. Si bien, remarcan que no están comercializados oficialmente ni en EE. UU. ni en Europa.

La mayoría de los que aún no han probado nuevos tratamientos lo es debido a que son caros o difíciles de conseguir. Cuatro consideran que hay poca evidencia de su efecto. Ninguno de ellos lo ha achacado a que sean difíciles de administrar o que produzcan efectos secundarios. Es comprensible que, con tan larga historia de fracasos en el tratamiento de la PIF, los veterinarios sean cautos a la hora de poner en marcha nuevos tratamientos, que, generalmente han resultado caros, difíciles de administrar, con efectos secundarios y no han conseguido el objetivo deseado de aumentar la supervivencia de los gatos con una calidad de vida similar a la de un gato sano. Todavía no se conocen bien los efectos secundarios de los análogos de nucleósidos, ni si los gatos desarrollan resistencia a ellos y no están comercializados, por lo que se sienten sometidos al riesgo de que los productos conseguidos por webs de los que se sabe poco sean productos fraudulentos y pueden ser caros (Pedersen, 2015)

El 76,2% (16/21) de los encuestados declararon que habían conseguido mejores resultados en los gatos con la forma no efusiva, que normalmente tiene una clínica más progresiva que la forma efusiva.

CONCLUSIONES

El **tratamiento** base para ambas enfermedades (COVID-19 y PIF) es paliativo y sintomático, debido a que no existen tratamientos específicos que consigan la recuperación. La diferencia, más importante en este sentido, es que las personas pueden ser recuperadas con tratamientos paliativos, mientras que, en el gato, estos tratamientos no funcionan.

En relación con las **vacunas**, la única que se ha comercializado para luchar contra la PIF, ha sido un fracaso, mientras que las numerosas vacunas que se han puesto en marcha frente a la COVID-19, aparentemente pueden ayudar algo a la contención de la enfermedad, siempre que se trate de variantes que no escapen a los anticuerpos neutralizantes. Con la perspectiva de la continua evolución de las variantes de SARS-CoV-2, es prematuro decir que las vacunas puedan calificarse como buenas, ya que no evitan la infección, y siempre están en riesgo de fallar completamente con una nueva variante.

En relación con la **actuación de los profesionales veterinarios** en el tratamiento de la PIF, la mayoría utiliza el tratamiento base recomendado, y se observa una moderada tendencia a abordar nuevos tratamientos, si bien es comprensible la moderación de otros profesionales que optan por no emprender tratamientos cuyas consecuencias son poco conocidas y no están admitidos por las agencias del medicamento.

CONCLUSIONS

The base **treatment** for both diseases (COVID-19 and FIP) is palliative and symptomatic, since there are no specific treatments that achieve recovery. The difference, more important in this sense, is that people can be recovered with palliative treatments, while, in the cat, these treatments do not work.

In relation to **vaccines**, the only one that has been marketed to fight FIP has been a failure, while the numerous vaccines that have been put in place against COVID-19, apparently can help in some way to control the disease, as long as the variants involved do not escape the neutralizing antibody. With the prospect of the continued evolution of SARS-CoV-2 variants, it is premature to say that vaccines can be rated as good, as they do not prevent infection, and they are always at risk of completely failing with a new variant.

Regarding the **performance of veterinary professionals** in the treatment of FIP, most of them use the recommended base treatment, and there is a moderate tendency to approach new treatments, although the moderation of other professionals who choose not to undertake treatments whose consequences are unknown and are not admitted by drug agencies is understandable.

VALORACIÓN PERSONAL

La PIF es una enfermedad que siempre había despertado mi interés por su gran complejidad y variación. Este trabajo me ha permitido conocer y comprender mucho mejor el funcionamiento de los coronavirus y específicamente del FCoV. A su vez, he podido hacer una revisión de los

tratamientos existentes y potenciales, además de comprobar mediante la encuesta realizada a las clínicas qué nivel de eficacia presentan según su experiencia, información que podré aplicar en el futuro profesional si me dedico a la clínica de pequeños animales.

BIBLIOGRAFÍA

- Addie, D., Belák, S., et al. (2009) “Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management”. *J Feline Med Surg*. 11(7):594-604. DOI: 10.1016/j.jfms.2009.05.008.
- Addie, D. D., Covell-Ritchie, J. et al. (2020a) “Rapid Resolution of Non-Effusive Feline Infectious Peritonitis Uveitis with an Oral Adenosine Nucleoside Analogue and Feline Interferon Omega.” *Viruses* vol. 12,11 1216. DOI: 10.3390/v12111216
- Addie, D. D., Curran, S. et al. (2020b) “Oral Mutian®X stopped faecal feline coronavirus shedding by naturally infected cats.” *Research in veterinary science* vol. 130 222-229. DOI: 10.1016/j.rvsc.2020.02.012
- Addie, D., Houe, L., Maitland, K., Passantiino, G. y Decaro, N. (2020c). “Effect of cat litters on feline coronavirus infection of cell culture and cats”. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 350–357. DOI: 10.1177/1098612X19848167
- Addie, D.D. y Jarrett, O. (2001). “Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats”. *Veterinary Record* 148, pp. 649–653. DOI:10.1136/vr.148.21.649
- Bálint, Ádám et al. (2014) “Recombinant feline coronaviruses as vaccine candidates confer protection in SPF but not in conventional cats.” *Veterinary microbiology* vol. 169,3-4: 154-62. DOI: 10.1016/j.vetmic.2013.10.015
- Barker, E.N. y Tasker, S. (2020). “Advances in Molecular Diagnostics and Treatment of Feline Infectious Peritonitis”. *Advances in Small Animal Care* 1, 161–188. DOI: 10.1016/j.yasa.2020.07.011
- Bessièrre, P., Fusade-Boyer, M. et al. (2021). “Household cases suggest that cats belonging to owners with covid-19 have a limited role in virus transmission”. *Viruses* 13. DOI: 10.3390/v13040673
- Bianconi, V., Violi, F. et al. (2020). “Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19?” *Drugs* 80, 1383–1396. DOI: 10.1007/s40265-020-01365-1
- Bořtuć, K., Bielejewska, A. et al. (2021). “Case Report: Cyclophosphamide in COVID-19 – when an absolute contraindication is an absolute necessity”. *F1000Research* 10, 829. doi:10.12688/f1000research.55625.1

- Chang, H.W., Egberink, H.F., Halpin, R., Spiro, D.J. y Rottier, P.J., (2012). "Spike protein fusion peptide and feline coronavirus virulence". *Emerging Infectious Diseases* 18, 1089–1095. DOI: 10.3201/eid1807.120143
- Chang, H.W., Egberink, H.F. y Rottier, P.J.M. (2011). "Sequence analysis of feline coronaviruses and the circulating virulent/avirulent theory". *Emerging Infectious Diseases*. DOI: 10.3201/eid1704.102027
- Cloutier, Maryse, Nandi, M. y Awais Ullah, I. (2020). "ADE and hyperinflammation in SARS-CoV2 infection- comparison with dengue hemorrhagic fever and feline infectious peritonitis." *Cytokine* vol. 136: 155256. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155256
- Dedeurwaerder A, Olyslaegers DAJ et al. (2014). "ORF7-encoded accessory protein 7a of feline infectious peritonitis virus as a counteragent against IFN- α -induced antiviral response". *J Gen Virol.* 95(Pt 2):393-402. DOI: 10.1099/vir.0.058743-0
- Doki, T., Hasegawa, N., Hohdatsu, T. y Takano T. (2020). "Therapeutic effect of an anti-human-TNF-alpha antibody and itraconazole on feline infectious peritonitis". *Archives of Virology: Official Journal of the Virology Division of the International Union of Microbiological Societies.* 165(5):1197. DOI: 10.1007/s00705-020-04605-7
- Doki, T., Takano, T., Kito, A. y Hohdatsu, T. (2016). "Therapeutic effect of anti-feline TNF-alpha monoclonal antibody for feline infectious peritonitis". *Research in Veterinary Science* 104, 17–23. DOI: 10.1016/j.rvsc.2015.11.005
- Donald C. Plumb. (2011) *Veterinary Drug Handbook*. Novena edición. Published by Pharma Vet inc. Distributed by Wiley-Blackwell. ISBN: 978-1193-4445-2.
- Drechsler, Y., Alcaraz, A., Bossong, F., Collisson, E. y Diniz, P.P. V. (2011). "Feline Coronavirus in Multicat Environments". *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. DOI: 10.1016/j.cvsm.2011.08.004
- Dunowska, M. y Ghosh, S. (2021). "In vitro effects of doxycycline on replication of feline coronavirus". *Pathogens* 10, 1–12. DOI: 10.3390/pathogens10030312
- Eckhardt, E. y Bastian, M. (2021). "Vaccines against Coronaviruses of Veterinary Importance" *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 134 DOI: 10.2376/1439-0299-2020-31
- Federación Internacional de Farmacéuticos (2020) "Covid-19: Clinical Information and Treatment Guidelines" FIP. Disponible en: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/COVID-19-Clinical-information-and-treatment-guidelines.pdf>
- Fehr, A.R. y Perlman, S. (2015)." Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis", in: *Coronaviruses: Methods and Protocols*. Springer New York, pp. 1–23. DOI:10.1007/978-1-4939-2438-7_1

- Felten, S. y Hartmann, K. (2019). "Diagnosis of feline infectious peritonitis: A review of the current literature". *Viruses*. DOI: 10.3390/v11111068
- Ganesh, Balasubramanian et al. (2021) "Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives." *Clinical epidemiology and global health* vol. 10: 100694. DOI: 10.1016/j.cegh.2020.100694
- Gerber, J. D., Pfeiffer, J. D. Ingersoll et al. (1990). "Characterization of an Attenuated Temperature Sensitive Feline Infectious Peritonitis Vaccine Virus." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 276: 481–89. doi:10.1007/978-1-4684-5823-7_67.
- Hartmann, K. (2005). "Feline infectious peritonitis." *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* vol. 35,1: 39-79, vi. DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.10.011
- Herrewegh, A. A. et al. (1998) "Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus." *Journal of virology* vol. 72,5: 4508-14. DOI: 10.1128/JVI.72.5.4508-4514.1998
- Holzworth, J. (1963). "Some important disorders of cats". *The Cornell Veterinarian* 53, pp. 157-160. Disponible en: <https://www.mendeley.com/catalogue/4f98748d-18d4-35b8-8fdf-9b1066cd28b2/> [Consultado el 03/07/2021]
- Jaimes J. A. y Whittaker G. R (2017). "Feline coronavirus: Insights into viral pathogenesis based on the spike protein structure and function". *Virology* 517, pp. 108-121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.027>
- Kang, M.H. y Park, H.M. (2011). "Successful management of feline infectious peritonitis with human recombinant interferon-alpha and pentoxifylline in a cat". *Journal of Veterinary Clinics* 28, 427–430. Disponible en: <https://www.mendeley.com/catalogue/d1d9deb7-ea73-3f18-8fac-ccab2de5049a/> [Consultado el 14/07/2021]
- Kennedy, M.A. (2020). "Feline Infectious Peritonitis: Update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment". *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.05.002
- Kim, Y., Liu, H., Kanjanamlage, A. et al. (2016). "Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor." *PLoS pathogens* vol. 12,3 e1005531. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005531
- Kim, Yunjeong et al. (2013) "Potent inhibition of feline coronaviruses with peptidyl compounds targeting coronavirus 3C-like protease." *Antiviral research* vol. 97,2: 161-8. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.11.005
- Kipar, A. y Meli, M.L (2014). "Feline Infectious Peritonitis: Still an Enigma?" *Veterinary Pathology* 51, 505–526. DOI: 10.1177/0300985814522077

- Legendre, A.M., Kuritz, T., Gaylon, G., Baylor, V. y Heidel, R.E. (2017). “Polyprenyl immunostimulant treatment of cats with presumptive non-effusive feline infectious peritonitis in a field study”. *Frontiers in Veterinary Science* 4. DOI: 10.3389/fvets.2017.00007
- Li, Yingjun et al. (2021) “Remdesivir Metabolite GS-441524 Effectively Inhibits SARS-CoV-2 Infection in Mouse Models.” *Journal of medicinal chemistry*, acs.jmedchem.0c01929. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01929
- Li, Yen-Der et al. (2020) “Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19.” *Journal of biomedical science* vol. 27,1 104. DOI: 10.1186/s12929-020-00695-2
- Licitra, B.N, Sams, K.L, Lee, D.W. y Whittaker, G.R. (2014). “Feline coronaviruses associated with feline infectious peritonitis have modifications to spike protein activation sites at two discrete positions”. arXiv:1412.4034v1 [q-bio.GN]. Cornell University Library, p. 5.
- Licitra, B.N., Millet, J.K. et al. (2013). “Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus”. *Emerging Infectious Diseases* 19, 1066–1073. DOI: 10.3201/eid1907.121094
- Liesenborghs, Laurens et al. (2021) “Itraconazole for COVID-19: preclinical studies and a proof-of-concept randomized clinical trial.” *EBioMedicine* vol. 66: 103288. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103288
- Masters, P.S. y Perlman, S. (2013). Coronaviridae. In: Knipe, D.M., Howley, P.M. (Eds.), *Fields Virology*, 6th ed. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp. 825–858.
- Millet, J.K. y Whittaker, G.R. (2015). “Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis”. *Virus Research* 202, 120–134. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.11.021
- Murphy, B G et al. (2018) “The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies.” *Veterinary microbiology* vol. 219: 226-233. DOI: 10.1016/j.vetmic.2018.04.026
- Nakhilband, Ailar et al. (2021) “Interferon-alpha position in combating with COVID-19: A systematic review.” *Journal of medical virology* vol. 93,9: 5277-5284. DOI: 10.1002/jmv.27072
- Narendrakumar, Lekshmi et al. (2021) “Potential effectiveness and adverse implications of repurposing doxycycline in COVID-19 treatment.” *Expert review of anti-infective therapy* vol. 19,8: 1001-1008. DOI: 10.1080/14787210.2021.1865803
- Ni, Y., Alu, A., Lei, H. et al. (2021) “Immunological perspectives on the pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of COVID-19”. *Mol Biomed* 2, 1 (2021). <https://doi.org/10.1186/s43556-020-00015-y>
- Nieto-Torres, J.L., DeDiego, M.L. et al. (2014). “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Envelope Protein Ion Channel Activity Promotes Virus Fitness and Pathogenesis”. *PLoS Pathogens* 10. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004077

- Organización Mundial de la Salud (2020) “Therapeutics and COVID-19”. OMS Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2>
- Ohashi, Hirofumi et al. (2021) “Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment.” *iScience* vol. 24,4: 102367. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102367
- Paltrinieri, Saverio et al. (2021) “Feline infectious peritonitis (FIP) and coronavirus disease 19 (COVID-19): Are they similar?” *Transboundary and emerging diseases* vol. 68,4: 1786-1799. DOI: 10.1111/tbed.13856
- Pedersen, N.C. (2019a). “Overview of FIP and Current State of FIP”. *Winn Feline Foundation FIP Symposium: PURRsuing FIP and WINNING*. UC Davis, Davis, California. Disponible en: <http://docplayer.net/184687566-Saturday-november-16-2019.html>
- Pedersen, N.C. (2014a). “An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics”. *Veterinary Journal*. DOI: 10.1016/j.tvjl.2014.04.016
- Pedersen, N.C. (2009). “A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008”. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. DOI: 10.1016/j.jfms.2008.09.008
- Pedersen, N.C., Allen, C.E. y Lyons, L.A. (2008). “Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection”. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10, 529–541. DOI: 10.1016/j.jfms.2008.02.006
- Pedersen, N.C., Eckstrand, C., Liu, H., Leutenegger, C. y Murphy, B. (2015). “Levels of feline infectious peritonitis virus in blood, effusions, and various tissues and the role of lymphopenia in disease outcome following experimental infection”. *Veterinary Microbiology* 175, 157–166. DOI: 10.1016/j.vetmic.2014.10.025
- Pedersen, N.C., Liu, H., Gandolfi, B. y Lyons, L.A. (2014b). “The influence of age and genetics on natural resistance to experimentally induced feline infectious peritonitis”. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 162, 33–40. DOI: 10.1016/j.vetimm.2014.09.001
- Pedersen, N.C., Liu, H., Durden, M. y Lyons, L.A. (2016). “Natural resistance to experimental feline infectious peritonitis virus infection is decreased rather than increased by positive genetic selection”. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 171, 17–20. DOI: 10.1016/j.vetimm.2016.01.002
- Pedersen, N.C., Liu, H., Scarlett, J., Leutenegger, C.M., Golovko, L., Kennedy y Kamal, F.M. (2012). “Feline infectious peritonitis: Role of the feline coronavirus 3c gene in intestinal tropism and pathogenicity based upon isolates from resident and adopted shelter cats”. *Virus Research* 165, 17–28. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.12.020
- Pedersen, N. C., Perron, M., et al. (2019b) “Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis.” *Journal of feline medicine and surgery* vol. 21,4: 271-281. DOI: 10.1177/1098612X19825701

- Peña-Silva, R., Duffull, S.B., Steer, A., Jaramillo-Rincon, S., Gwee, A. y Zhu, X. (2021). “Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19”. *British Journal of Clinical Pharmacology*. DOI: 10.1111/bcp.14476
- Regan, A.D., Shraybman, R., Cohen, R.D. y Whittaker, G.R. (2008). “Differential role for low pH and cathepsin-mediated cleavage of the viral spike protein during entry of serotype II feline coronaviruses”. *Veterinary Microbiology* 132, 235–248. DOI: 10.1016/j.vetmic.2008.05.019
- Revannasiddaiah, S., Kumar Devadas, S., Palassery, R., Kumar Pant, N., y Maka, V. V. (2020). A potential role for cyclophosphamide in the mitigation of acute respiratory distress syndrome among patients with SARS-CoV-2. *Medical hypotheses*, 144, 109850. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109850>
- Ritz, Susanne et al. (2007) “Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis.” *Journal of veterinary internal medicine* vol. 21,6: 1193-7. DOI: 10.1892/06-302.1
- Robinson, Philip C et al. (2020) “The Potential for Repurposing Anti-TNF as a Therapy for the Treatment of COVID-19.” *Med* (New York, N.Y.) vol. 1,1: 90-102. DOI: 10.1016/j.medj.2020.11.005
- Salesi, Mansour et al. (2021) “TNF- α Blockers Showed Prophylactic Effects in Preventing COVID-19 in Patients with Rheumatoid Arthritis and Seronegative Spondyloarthropathies: A Case-Control Study.” *Rheumatology and therapy*, 1-16. DOI: 10.1007/s40744-021-00342-8
- Sharun, Khan et al. (2021) “Protease inhibitor GC376 for COVID-19: Lessons learned from feline infectious peritonitis.” *Annals of medicine and surgery* (2012) vol. 61 122-125. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.12.030
- Shi, Yuejun et al. (2021) “The preclinical inhibitor GS441524 in combination with GC376 efficaciously inhibited the proliferation of SARS-CoV-2 in the mouse respiratory tract.” *Emerging microbes & infections* vol. 10,1: 481-492. DOI: 10.1080/22221751.2021.1899770
- Skyes J. E. (2013). *Canine and feline infectious diseases*. Editorial Saunders-Elsevier (1ª edición)
- Stout, A.E., André, N.M., Jaimes, J., Millet, J. y Whittaker, G.R. (2020). “Coronaviruses in cats and other companion animals: Where does SARS-CoV-2/COVID-19 fit?” *Veterinary Microbiology*. DOI: 10.1016/j.vetmic.2020.108777
- Stout, A.E., André, N.M., Whittaker, G.R. (2021). “Feline coronavirus and feline infectious peritonitis in nondomestic felid species”. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. DOI: 10.1638/2020-0134
- Takano, T., Kawakami, C., Yamada, S., Satoh, R. y Hohdatsu, T. (2008). “Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious

- peritonitis virus infection". *Journal of Veterinary Medical Science* 70, 1315–1321. DOI: 10.1292/jvms.70.1315
- Tasker, S. (2018). "Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests". *Journal of Feline Medicine and Surgery*. DOI: 10.1177/1098612X18758592
 - Tekes, G., Hofmann-Lehmann, R., Bank-Wolf, B., Maier, R. y Thiel, V. (2010). "Chimeric Feline Coronaviruses That Encode Type II Spike Protein on Type I Genetic Background Display Accelerated Viral Growth and Altered Receptor Usage". *Journal of Virology* 84, 1326–1333. DOI: 10.1128/jvi.01568-09
 - Theerawatanasirikul, Sirin et al. (2020) "In silico and in vitro analysis of small molecules and natural compounds targeting the 3CL protease of feline infectious peritonitis virus." *Antiviral research* vol. 174: 104697. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104697
 - Tsai, Ping-Hsing et al. (2020) "Genomic variance of Open Reading Frames (ORFs) and Spike protein in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)." *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA* vol. 83,8: 725-732. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000387
 - Van Hamme, E., Desmarests, L., Dewerchin, H.L y Nauwynck, H.J. (2011). "Intriguing interplay between feline infectious peritonitis virus and its receptors during entry in primary feline monocytes". *Virus Research* 160, 32–39. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.04.031
 - Wall, G.C., Smith, H.L. et al. (2021). "Pentoxifylline or theophylline use in hospitalized COVID-19 patients requiring oxygen support". *Clinical Respiratory Journal* 15, 843–846. DOI: 10.1111/crj.13363
 - Wen, Jieqi et al. (2020) "Antibody-dependent enhancement of coronavirus." *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* vol. 100: 483-489. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.015
 - White, J.M., Delos, S.E., Brecher, M. y Schornberg, K. (2008). "Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: Multiple variations on a common theme". *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. DOI: 10.1080/10409230802058320
 - Woo, P.C.Y., Lau, S.K., Lam, C.S. et al (2012) "Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus". *Journal of Virology* 86, pp. 3995–4008. DOI:910.1128/jvi.06540-11
 - Yang, J.W., Yang, L., Luo, R. y Xu, J.F. (2020). "Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond". *Clinical Microbiology and Infection*. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.02