

## Virus de la leucemia felina: un patógeno actual que requiere atención en Colombia

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Juan Felipe Calle-Restrepo<sup>1</sup>, Laura Fernández-González<sup>1</sup>, Laura Marcela Morales-Zapata<sup>1</sup>, Julián Ruiz-Sáenz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín.*

<sup>2</sup> *Grupo de Investigación en Ciencias Animales - GRICA, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Cooperativa de Colombia, sede Bucaramanga.*

julianruizsaenz@gmail.com

(Recibido: agosto 20, 2013 Aprobado: septiembre 29, 2013 Actualizado: diciembre 20, 2013)

**RESUMEN:** El virus de la leucemia felina (FeLV) es un gammaretrovirus que afecta a felinos domésticos de todo el mundo y esporádicamente a felinos salvajes. La forma más común de contagio es la transmisión horizontal, siendo más frecuentes las infecciones por contacto con saliva y por consumo de leche de una gata infectada. Recientemente se han logrado grandes avances en la comprensión y la clasificación de los gatos infectados por el FeLV, reconociéndose en la actualidad cuatro diferentes tipos de infección. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por el desarrollo de enfermedades neoplásicas, no neoplásicas y enfermedades reproductivas; su diagnóstico definitivo se puede realizar por medio de pruebas como ELISA, inmunocromatografía y PCR. El tratamiento en los animales clínicamente enfermos se basa principalmente en el manejo sintomático, aunque se han logrado progresos en el uso de medicamentos antivirales. Dada su fácil transmisión, es de suma importancia la prevención del contagio en gatos sanos a través del aislamiento de animales enfermos y la vacunación. En Colombia se han realizado algunos estudios exploratorios que han demostrado prevalencias superiores al 20% en gatos domésticos; sin embargo, a la fecha no se han realizado estudios moleculares que permitan la caracterización del FeLV circulante en el país ni se ha logrado la implementación de medidas más enfocadas de prevención y control.

**Palabras clave:** diagnóstico, epidemiología, gammaretrovirus, PCR  
(Fuente: *Bireme*)

## **Feline Leukemia Virus: A current pathogen requiring attention in Colombia**

**ABSTRACT:** The feline leukemia virus (FeLV) is a gammaretrovirus that affects domestic felines all over the world and, sporadically wild felines. The most common form of transmission is the horizontal infection being more frequent the contact with saliva and milk consumption from a FeLV infected cat. Recently great advances have been achieved in the understanding and classification of FeLV infected cats being possible today to recognize four different types of infection. Clinically, the disease is characterized by the development of neoplastic, non-neoplastic and reproductive diseases. Their definitive diagnosis can be performed by ELISA, PCR and immunocromatography. The treatment in clinically ill animals is mainly based on symptomatic management, although progress has been made in the use of antiretroviral therapy. Given its easy transmission, it is very important the prevention of infection in healthy cats through isolation of sick animals and vaccination. In Colombia some exploratory studies have been carried out which have shown that prevalence is higher than 20% in domestic cats; however to date, there have been neither molecular studies which allow characterization of the FeLV developing in the country nor implementation of measures more focused on prevention and control have been fulfilled.

**Key words:** diagnosis, epidemiology, gammaretrovirus, PCR (*Source: MeSH*)

### **Introducción**

El virus de la leucemia felina (FeLV) fue descrito por primera vez por William Jarret en 1964, cuando se observó mediante microscopía electrónica la presencia de partículas virales en la membrana de células tumorales de un gato con linfosarcoma (Jarret et al., 1964a), lo que demostró que el virus puede ser transmitido y causar la misma enfermedad cuando es inyectado de forma experimental en gatos saludables (Jarret et al., 1964b) confirmándose así que la presencia viral es el factor necesario para el desarrollo de la neoplasia linfocítica en felinos (Willett & Hosie, 2013). Este virus afecta a gatos domésticos de todo el mundo y de manera esporádica a algunos felinos salvajes, siendo responsable de una gran variedad de síndromes, algunos no neoplásicos como anemia no regenerativa, inmunosupresión; y otros neoplásicos, de los cuales los tres tipos que más origina son linfosarcomas, fibrosarcoma y trastornos mieloproliferativos. Otros problemas originados por el virus, pero menos comunes, son algunas enfermedades inmunomediadas (anemia hemolítica, glomerulonefritis, poliartritis), enteritis crónica y trastornos reproductivos como reabsorción fetal, abortos o muerte neonatal (MacLachlan & Dubovi, 2011).

La infección por FeLV es considerada una de las infecciones de mayor impacto global en la salud de los gatos domésticos (Little, 2011; Hartmann, 2012) y para algunas especies de felinos silvestres (Meli et al., 2010; Risi et al., 2012). Durante muchos años después de su descubrimiento, el FeLV se consideró el mayor causante de muertes en gatos domésticos y el agente causante de mayor cantidad de síndromes, al estimarse que provocaba aproximadamente la tercera parte de las muertes por cáncer en gatos, y que una cantidad aún mayor de gatos infectados morirían por anemia y por enfermedades infecciosas asociadas a los efectos supresores del virus sobre la médula ósea y sobre el sistema inmunológico (Willett & Hosie, 2013). Sin embargo, hoy en día los datos de prevalencia del virus han mostrado una disminución de la tasa de infección, debido principalmente a la instauración de programas de erradicación basados en el uso rutinario de vacunas y el mejoramiento de las pruebas de diagnóstico (MacLachlan & Dubovi, 2011). Aun así sigue siendo uno de los virus con mayor prevalencia en Colombia, y a la vez de los menos estudiados, razón principal por la cual el objetivo de la presente revisión sea abordar diferentes áreas de estudio sobre el FeLV, su estructura, transmisión, etc.; haciendo especial énfasis en la prevención y control de la infección lo cual permitirá entender mejor este importante patógeno, facilitando así la instauración de programas más adecuados de control, los cuales sean útiles para la población felina nacional.

### **Clasificación del FeLV**

El FeLV pertenece a la familia *Retroviridae*, a la subfamilia *Orthoretrovirinae* y al género *Gammaretrovirus*. El FeLV está compuesto por un genoma de ARN de cadena simple que, en la célula blanco, se une a través de una fusión de la envoltura viral con la membrana celular y libera la nucleocápside con ARN viral al citoplasma, el cual se transcribe mediante la enzima transcriptasa reversa (RT) a ADN, que es transportado al núcleo celular donde se integra posteriormente al genoma celular denominándose “provirus”. Durante la mitosis celular, las células hijas heredan el provirus generando que el gato pueda permanecer infectado durante toda la vida (Dunham & Graham, 2008).

Con base en pruebas de interferencia, neutralización viral y capacidad para replicarse en tejidos no felinos, el FeLV ha sido clasificado en tres subgrupos principales: A, B, C; y un cuarto grupo recientemente asociado a los linfocitos T; de todos los subgrupos mencionados, el FeLV subgrupo A (FeLV-A) es el único contagioso gato-gato en estado natural (Willett & Hosie, 2013).

Al igual que la mayoría de especies de vertebrados, los felinos tienen en su genoma algunos elementos virales endógenos conocidos como “retrovirus endógenos”, los cuales son fragmentos de retrovirus ancestrales que se han integrado y han permanecido en su especie

huésped durante millones de años sin producir partículas virales infecciosas (Anai et al., 2012). El FeLV-B es generado a partir de la recombinación entre un virus exógeno (FeLV-A) y los transcritos de los retrovirus endógenos felinos (Overbaugh et al., 1988; Anai et al., 2012), lográndose por tanto, la generación del subgrupo B solo en co-infección con el FeLV-A y encontrándose éste en al menos el 50% de los gatos que padecen linfoma. Es válido resaltar que este proceso de recombinación ha sido comprobado tanto *in vivo* como *in vitro* en modelos experimentales (Sheets et al., 1992; Stewart et al., 2013) y que recientemente, se ha descrito la presencia de secuencias génicas de retrovirus endógenos felinos en el genoma de gatos domésticos, sin encontrarse evidencia de los mismos en otras especies relacionadas del género *Felis* (Roca et al., 2004, 2005; Stewart et al., 2011).

El FeLV-C es muy poco frecuente y se considera una mutación del subgrupo A. El mecanismo exacto por el cual son generados estos virus FeLV-C no está completamente esclarecido a la fecha; sin embargo, recientes hallazgos sugieren que el FeLV-A puede sufrir mutaciones puntuales en la glicoproteína de envoltura, la cual le permite unirse a su célula huésped; dichas mutaciones pueden estar favoreciendo una mayor replicación viral *in vivo* y la posterior conversión a FeLV-C (Stewart et al., 2012).

El subgrupo más recientemente descrito es el subgrupo de FeLV-T, el cual recibe su nombre dado su exclusivo tropismo por los linfocitos T, sobre los que provoca un fuerte efecto citopático (los demás subgrupos no son citopáticos y salen de la célula mediante gemación (Anderson et al., 2000); este FeLV-T, también es una variante del FeLV-A, en el cual se han fijado mutaciones en gen que codifica la proteína de envoltura, responsables de alta citopatogenicidad de los virus de este subgrupo T. Para su replicación efectiva, el FeLV-T requiere de la presencia de dos proteínas específicas del huésped en los linfocitos T (Shojima et al., 2006; Nakaya et al., 2010). En la Tabla 1 se resumen las principales características clínicas asociadas a cada uno de los subgrupos del FeLV.

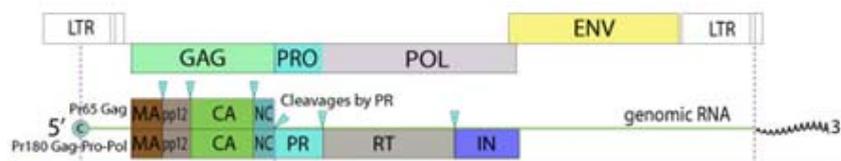
Tabla 1

**Tabla 1. Principales características diferenciales de los subgrupos del FeLV**

Subgrupo viral	Frecuencia de aislamiento en gatos positivos	Enfermedad asociada
A	100% de los gatos virémicos, levemente patógeno pero altamente contagioso, levemente citopatógeno.	Neoplasia hematopoyética; en forma experimental, es posible que provoque hemolisis.
B	Ocorre con subgrupo A en 50% o mayor porcentaje en los gatos con enfermedad neoplásica (linfoma).	No patógeno por sí mismo, virulento en combinación con subgrupo A, no contagioso.
C	Se aísla con poca frecuencia, surge de mutación de subgrupo A.	Anemia no regenerativa y mielosis eritémica, no se replica y no es transmisible entre gatos.
T	Altamente citopático, virus con alto tropismo por células T, afinidad por dos proteínas celulares de huésped: Pit1 y FeLIX; evolucionó a partir del subgrupo A.	Linfopenia, neutropenia, fiebre, diarrea.

## Genoma y proteínas del FeLV

Al igual que todos los miembros de la familia *Retroviridae*, la secuencia génica del FeLV contiene repeticiones terminales largas (LTRs), que son secuencias repetidas que poseen una función reguladora y controlan la expresión de los otros genes virales, pero en general no codifican ningún producto proteico. Desde el extremo 5' a 3' el orden genético es LTR- *gag-pol-env*-LTR (véase Figura 1). Dentro de las LTR, la presencia de regiones repetidas en tándem han sido encontradas frecuentemente en virus causantes de leucemias mieloides agudas de gatos y se cree que están asociadas con oncogénesis (Hisasue et al., 2009; Bolin & Levy, 2011).



**Figura 1.** Representación esquemática del genoma del FeLV. El genoma está constituido por ARN de polaridad positiva (+) de cadena simple. Hay dos repeticiones terminales largas (LTR) que contienen las regiones U3, R y U5. (Adaptado de Viral Zone©: Hulo et al., 2011).

El gen *gag* es el gen del antígeno asociado al grupo, la base para pruebas de inmunofluorescencia y ELISA. Codifica las proteínas estructurales internas (*core*): P15c (proteína de matriz), P12 (función desconocida), P27 (proteína de cápside), P10 (proteína de nucleocápside). La proteína P27 se produce en células infectadas por el virus, en cantidades que exceden las necesarias para la unión de nuevas partículas virales. Por lo tanto es abundante en el citoplasma de células infectadas individuales y en el plasma de gatos infectados, razón por la cual la mayoría de pruebas inmunocromatográficas disponibles están diseñadas para detectar esta proteína, que no solo circula en plasma, sino también en saliva y lágrimas (MacLachlan & Dubovi, 2011).

El gen *pol* codifica para la polimerasa viral o transcriptasa reversa, responsable de copiar el ARN viral en un ADN complementario (transcripción inversa), el cual podrá ser integrado posteriormente.

El gen *env*, gen de la envoltura, codifica los diferentes componentes de la misma (gp70 y p15e). La glicoproteína gp70 define el subgrupo viral y está fuertemente implicada en la inducción de inmunidad específica. Los anticuerpos anti-gp70 son específicos de subgrupo y dan como resultado neutralización viral e inmunidad a reinfección. Por lo tanto, esta proteína es importante en la resistencia natural y como blanco para la producción de vacunas. Por otro lado, se considera que la proteína p15e se comporta como una proteína transmembranal cuya presencia interfiere con la respuesta inmunológica celular del huésped y así facilita la persistencia viral. Recientemente se ha descrito que su función inmunosupresora es de gran importancia in vivo, llegando

incluso a inhibir el correcto desarrollo de inmunidad humoral post-vacunación (Schlecht-Louf et al., 2014). **Figura 1**

Para el caso del estudio del genomaviral, se han desarrollado diversos esquemas basados en la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para evaluar el provirus integrado, los cuales, además de su uso en el diagnóstico de rutina, han cobrado importancia para el estudio y caracterización de los distintos subgrupos del FeLV. En la **Tabla 2** se presentan algunas de las secuencias de cebadores de mayor relevancia en la caracterización y diagnósticos de los subgrupos del FeLV. **Tabla 2** Signos clínicos

**Tabla 2.** Principales cebadores utilizados para la caracterización de los subgrupos del FeLV (adaptado de Coelho et al., 2008; Geret et al., 2011)

Subgrupo	Cebador	Tamaño amplicón
FeLV-A	FeA-F RB59 5'-CAATGTAAAACACGGGGCAC-3'	1071 pb
	FeA-R RB17 5'-TAGTGATATTGGTTCTCTTCG-3'	
FeLV-B	FeB-F RB53 5'-ACAACGGGAGCTAGTG-3'	857 pb
	FeB-R RB17 5'-TAGTGATATTGGTTCTCTTCG-3'	
FeLV-C	FeC-F RB58 5'-AGATCTTGGGCACGTTATTCC-3'	1754 pb
	FeC-R RB47 5'-TTGTGAAATGGCATTGCTGC-3'	

El resultado de la infección en los animales positivos es muy variable, incluyendo fiebre, letárgica, pérdida de apetito y de peso. Los gatos infectados pueden sufrir varias manifestaciones clínicas al mismo tiempo (Hartmann, 2012).

En un 25% de los animales infectados se produce anemia, ya que el virus puede infectar a la línea roja en la médula ósea, causando reducción de los hematíes o una producción anormal de eritrocitos que no funcionan adecuadamente; en otros casos se da una destrucción por el propio sistema inmune del gato a causa del virus; y en un 15% de los gatos infectados se desarrolla cáncer, el más común es el linfosarcoma, que origina tumores sólidos (observables en varios sitios como intestino, riñones, ojos y cámara nasal) o leucemia (Muñoz, 2005).

Aunque se ha mencionado que la enfermedad periodontal puede observarse en pacientes felinos con FeLV, recientes estudios de casos y controles no han logrado encontrar asociación entre la presencia de gingivoestomatitis y la presencia de antígenos del FeLV (Quimby et al., 2008; Belgard et al., 2010).

### Patogénesis y estadios de la infección

El resultado por infección de FeLV es muy diferente en cada gato. A pesar de que depende principalmente del estado inmunológico y la edad del gato, el desenlace final también se ve afectado por la patogenicidad de la cepa, subtipo de virus infectante y la concentración del virus a la cual se expone el animal susceptible. Adicionalmente, se ha reportado una mayor tasa de mortalidad para animales infectados que conviven en hogares con múltiples gatos (50% de mortalidad en dos años y el 80%

en tres años) en comparación con gatos que están bien cuidados y que se mantienen estrictamente dentro de hogares donde hay un solo gato (Hartmann, 2012). Sin embargo, la expectativa de vida de un gato infectado con FeLV sigue siendo 2,5 veces menor de la de un gato sin infección. Estudios de casos y controles realizados en más de 1000 gatos infectados con FeLV en los Estados Unidos, comparados con más de 8000 gatos controles sin infección, demostraron que los gatos infectados por FeLV tienen una edad media de supervivencia de 2,4 años en comparación con 6 años para los gatos sin infección (Levy et al., 2006).

Aunque durante años se han conocido varias clasificaciones o estadios de infección por el FeLV en gatos domésticos, el uso de modernos métodos de diagnóstico y la combinación de estos, nos han llevado a encontrar cuatro diferentes desenlaces de la infección (Tabla 3) cuya relevancia clínica y rol epidemiológico aún están por esclarecerse. La actual clasificación de los estados de infección por FeLV incluye: infección abortiva (comparable a los antiguos “gatos regresores”), infección regresiva (comparable a la antigua “viremia transitoria” seguida de “infección latente”), infección progresiva (comparable a la antigua “viremia persistente”), y focal o infección atípica (Hartmann, 2012).

Tabla 3

*Infección abortiva:* después de la entrada del virus, este se replica en el tejido linfocitoide local en la orofaringe. En algunos gatos inmunocompetentes (anteriormente llamados “gatos regresores”), la replicación viral puede ser bloqueada por respuesta inmune (humoral y celular) eficaz; estos gatos nunca desarrollan viremia aunque pueden presentar altos niveles de anticuerpos neutralizantes y en ellos no es posible detectar ni antígeno (p27), ni ARN viral o ADN proviral en la sangre. Este tipo de infección abortiva es probablemente causada por la exposición a bajas dosis de virus en un individuo con un sistema inmune competente (Major et al., 2010).

Tabla 3. Diferentes desenlaces de la infección por el FeLV en un gato susceptible

	Antígeno p27 en sangre	Aislamiento de FeLV sangre	ARN viral sangre	ADN proviral sangre	Aislamiento de FeLV tejidos	Excreción viral	Enfermedad asociada a FeLV
Progresiva	+	+	+	+	+	+	>>
Regresiva	-	-	-	+	-	-	<
Abortiva	-	-	-	-	-	-	<
Focal	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+/-	<

(+): Presencia; (-): Ausencia; (+/-): Variable; (>>): Muy común; (<): Poco común.

*Infección regresiva:* este tipo de infección se desarrolla después de una respuesta inmune eficaz; en esta, a diferencia de la *abortiva*, la replicación del virus y la viremia se encuentran antes o poco después de la infección de la médula ósea. Después de la infección inicial, el FeLV se replica por vía sistémica a través de las células mono nucleares infectadas (linfocitos y monocitos). Durante esta etapa, los gatos presentan resultados positivos en las pruebas que detectan el antígeno libre (p27) en el plasma (ELISA o inmuno-cromatografía), excretando grandes cantidades de virus, principalmente en saliva. En los gatos con infección regresiva, esta viremia se termina en cuestión de semanas o

meses (por lo que antes se les denominaba gatos con “viremia transitoria”). Debido a la infección en médula ósea, aunque los gatos logren eliminar la viremia no pueden eliminar la infección por el FeLV, puesto que el ADN proviral se encuentra integrado en las células madre de médula ósea. Esta condición ha sido llamada “infección latente” (actualmente clasificada como parte de la infección regresiva).

La base molecular de la latencia es la integración del genoma viral (provirus) en el ADN celular sin producción activa de partículas virales; por lo tanto, los gatos con infección regresiva tienen resultados negativos en todas las pruebas que detectan el antígeno del FeLV y positivo en pruebas de ADN proviral. Durante la división celular, el ADN proviral se replica y es pasado a las células hijas, lo cual lleva a que los nuevos linajes celulares puedan contener ADN proviral del FeLV sin que se realice la traducción de proteínas o se produzcan partículas virales infecciosas, lo que representa que los gatos infectados regresivamente no arrojan FeLV y no son infecciosos para los demás (Hofmann-Lehmann et al., 2001).

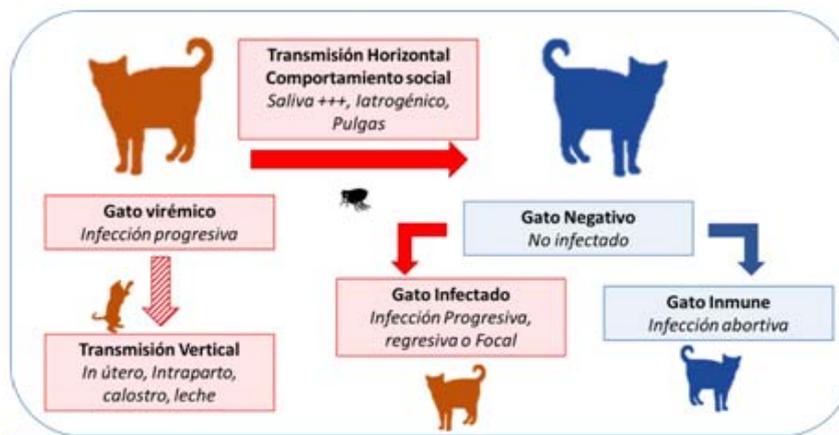
*Infección progresiva:* la infección inicial por el FeLV puede llegar a diversos órganos y tejidos, con una fase inicial de replicación viral en tejidos linfoides, médula ósea, la mucosa y los tejidos epiteliales glandulares. Los gatos con infección progresiva desarrollan una viremia persistente y son la principal fuente de infección para otros gatos durante el resto de su vida. Esta condición ha sido llamada “viremia persistente” y ahora está clasificada como *infección progresiva*. Los gatos con infección progresiva desarrollan enfermedades asociadas con el FeLV, y la mayoría de ellos van a morir en unos cuantos años. Las infecciones regresivas y progresivas se pueden distinguir a través de pruebas seriadas de antígeno viral (p27) en sangre periférica, los gatos infectados regresivamente se volverán negativos en unas semanas después de la infección, mientras que los gatos infectados progresivamente seguirán siendo positivos. Inicialmente, tanto infecciones regresivas como progresivas están acompañadas de la persistencia de ADN proviral de FeLV en la sangre (detectado por PCR) pero más tarde se asocian con diferentes cargas de FeLV cuando se mide por PCR cuantitativa, en la cual la infección regresiva se asocia con una baja carga viral, mientras que las infecciones progresivas presentan siempre altas cargas de virus (Torres et al., 2005; Pepin et al., 2007). Como se observa en la Tabla 3, las infecciones regresivas son provirus positivas y antígeno negativas, mientras que las progresivas tienen tanto provirus como antígeno positivo.

*Infecciones focales:* también conocidas como atípicas. Se han reportado hasta en el 10% de los gatos infectados experimentalmente o en casos poco comunes en condiciones de campo. Se caracterizan por una persistencia de la replicación viral en tejidos atípicos, como en las glándulas mamarias, la vejiga o los ojos. Esta replicación puede llevar a una producción débil o intermitente de antígeno, y por tanto estos gatos puede tener resultados positivos débiles o discordantes en las pruebas

de antígeno o pueden alternar entre resultados positivos y negativos (Levy et al., 2008).

### Transmisión

El FeLV puede transmitirse por diferentes vías. La transmisión horizontal es la más frecuente y se produce por contacto estrecho entre individuos que eliminan virus (virémicos tanto sanos como enfermos, ya que ambos eliminan virus por igual) y gatos susceptibles (Figura 2). La eliminación del virus se realiza principalmente por saliva y leche, aunque también en menor cantidad por orina y heces (Cattori et al., 2009). Los hábitos sociales de acicalamiento en común, compartir comida, bebederos y zonas de deposiciones dentro de las colonias felinas favorecen la diseminación del FeLV; la transmisión horizontal por medio de fómites es posible, aunque menos frecuente, ya que el virus se inactiva al contacto con el medio ambiente en pocos segundos (Willett & Hosie, 2013).



**Figura 2.** Vías de transmisión del FeLV. Diagrama representativo de las vías de transmisión del FeLV. Las flechas rojas indican las vías horizontales de transmisión, las cuales son la forma más común de perpetuar la infección. La flecha rayada indica la vía de transmisión de la madre a su descendencia (transmisión vertical). La flecha azul indica el cese de la transmisión debido a la infección abortiva.

La transmisión vertical de madre a feto es posible y puede producir abortos; sin embargo, aproximadamente un 20% de los gatos infectados nacerán y saldrán adelante, entre ellos habrá un porcentaje de gatos con “infección progresiva” desde el primer momento y otro que se mantendrá no virémico durante semanas o meses, hasta que el provirus inicie su replicación (Figura 2) (Dunham & Graham, 2008).

Se han descrito casos de transmisión viral asociados a vectores como las pulgas (*Ctenocephalides felis*), en las cuales se ha detectado la presencia de FeLV en sangre y heces (Vobis et al., 2003), así como también se ha demostrado la transmisión iatrogénica a través de agujas contaminadas, instrumentos o transfusiones de sangre, entre otros (MacLachlan & Dubovi, 2011). Figura 2

## Diagnóstico

La infección persistente por FeLV se traduce en la presencia continua del virus en la sangre, de antígenos virales solubles y de glóbulos blancos que contienen antígenos del virus. Las proteínas del FeLV son muy inmunogénicas (capaces de inducir una respuesta inmunitaria específica) y antigénicamente idénticas para todos los subgrupos de FeLV. La proteína de la cápside viral p27 se sintetiza en gran cantidad y se encuentra tanto en el citoplasma celular como en el medio extracelular como antígeno libre (Sand et al., 2010); existen diferentes pruebas analíticas que pueden detectarla, algunos como los test rápidos diseñados para realizarlos en las clínicas veterinarias (ELISA e inmunocromatografía), y otras que deben ser realizadas en laboratorios de análisis especializado (inmunofluorescencia). Desde finales de los años ochenta, el diagnóstico serológico de animales seropositivos se basa en el uso de pruebas de detección de antígeno (p27), por lo que a diferencia de otras infecciones de importancia en felinos, la detección de anticuerpos no tiene generalmente valor clínico y en la actualidad no es tomada en cuenta para la caracterización de los estadios clínicos, como sí lo es la presencia de antígeno (Jacobson & López, 1991; Hartmann et al., 2007).

*ELISA*: detecta el antígeno viral extracelular libre en plasma (proteína p27). Tiene alta sensibilidad (90%) y alta especificidad, excepto en lágrimas y saliva, estas dos no deben utilizarse para esta prueba, ya que la liberación viral en estos fluidos es intermitente; la muestra ideal es plasma o suero, los cuales se han demostrado que funcionan mejor que el uso de sangre entera. Como esta prueba detecta los antígenos virales y no la presencia de anticuerpos, no se ve afectada por la presencia de anticuerpos maternos en calostro o por los anticuerpos generados por la vacunación (Dunham & Graham, 2008).

*Inmunofluorescencia directa (IFD)*: detecta el antígeno viral p27 intracelular en el citoplasma de neutrófilos, plaquetas y médula ósea. A causa de la infección de la médula ósea, los neutrófilos y las plaquetas salen a torrente sanguíneo infectados por el FeLV, por lo que estas células solo arrojan resultados positivos aproximadamente tres semanas después de la exposición. La IFD fue el primer método desarrollado para el diagnóstico de rutina del FeLV; sin embargo, como requiere equipos especializados, ahora es usada solo para evaluar el pronóstico del paciente o para confirmar muestras positivas o sospechosas. Puede presentar falsos positivos cuando hay trombocitopenia o neutropenia; cuando los frotis de sangre son muy gruesos, cuando la prueba es preparada o interpretada por alguien sin experiencia (Hardy et al., 1973).

*Reacción en cadena de la polimerasa –PCR/RT-PCR*: detecta secuencias de ácido nucleico viral (ADN proviral o ARN viral). Es una prueba altamente específica para diferencias desde el subtipo hasta la cepa; sin embargo requiere buenas condiciones de laboratorio y

personal calificado, pues a la menor alteración del manejo de muestras pueden destruir el delicado ácido nucleico o introducir cantidades mínimas de contaminación cruzada, llevando a falsos positivos o a falsos negativos. La mayoría de las pruebas de PCR detectan ADN proviral (secuencia de genoma viral integrado en el genoma del huésped), siendo por tanto de gran utilidad para la confirmación de infecciones regresivas o focales en las cuales no hay replicación viral o es mínima y las pruebas que detectan antígenos darían resultados negativos (Cattori & Hofmann-Lehmann, 2008; Stützer et al., 2011).

Por su parte, la RT-PCR permite la detección directa del ARN viral libre, pudiéndose realizar a partir de muestras de sangre entera, suero, plasma, saliva y heces. Un resultado positivo a esta última es un indicador de viremia al detectar ARN viral. Es de utilidad en colonias para detectar positivos en gatos poco manejables utilizando saliva, ya que es muy sensible; y realizándola de forma cuantitativa (qRT/PCR), permite evaluar la carga viral del paciente, lo cual es de gran utilidad en el manejo y pronóstico terapéutico cuando se usan antirretrovirales (Arjona et al., 2007; Cattori et al., 2008).

*Inmunocromatografía* o pruebas rápidas: hoy en día se hace uso de técnicas rápidas basadas en un principio similar al ELISA, los ensayos inmunocromatográficos, en los cuales se genera una banda o un *spot* de color como resultado de una reacción inmunológica demostrando la presencia del antígeno viral p27. Son comercialmente conocidos como “SNAPs” (nombre dado por la casa comercial IDEXX® quien los licenció inicialmente) y son los más utilizados por su fácil manejo, su rápido resultado y su alta sensibilidad; además, entre sus ventajas se incluye el hecho que la prueba cuenta con controles positivos y que pueden simultáneamente detectar varios patógenos de importancia en medicina veterinaria, tanto virales, como el caso del virus del sida felino (FIV), o parasitarios. Distintos trabajos de investigación han demostrado la gran utilidad de estas pruebas rápidas pues logran una baja o casi nula tasa de falsos positivos o falsos negativos, con la gran ventaja que su realización no requiere ningún tratamiento previo de la muestra del paciente (sangre o suero), lo que los ha posicionado como la mejor alternativa para el diagnóstico del FeLV en los hospitales y clínicas veterinarias del mundo (Hartmann et al., 2001; Eto et al., 2003; Sand et al., 2010).

### **Tratamiento y pronóstico**

Algunos gatos se recuperan de la infección espontáneamente o reducen el número de partículas virales a un nivel tan bajo que muchas pruebas de antígeno de FeLV pueden dar negativas y los gatos se mantienen sanos. No hay un tratamiento comprobado que elimine la infección viral (ABCD, 2009). Se ha intentado hacer una terapia con drogas antivirales e inmunomoduladores, pero no es curativa. Los gatos FeLV positivos no requieren de tratamiento específico si tienen buena salud. Los que sí presenten síntomas deben tratarse con medicamentos y terapia de apoyo

específica para la condición clínica que presenten (pérdida de apetito, anemia, tumores, etc.) (Greggs et al., 2011).

*Gatos FeLV positivos con enfermedad clínica:* a estos gatos se les puede aplicar tratamiento sintomático y, si han desarrollado un linfoma, quimioterapia. Sin embargo, la opción de la eutanasia deber ser seriamente considerada porque estos gatos tienen una esperanza de vida corta y en su tiempo restante no tienen una buena calidad de vida; sumado al hecho que estos felinos son una importante fuente de infección para otros gatos sanos (ABCD, 2009).

*Gatos FeLV positivos clínicamente sanos:* estos gatos pueden seguir viviendo con buena salud durante un período considerable de tiempo, pero la gran mayoría tendrán una menor esperanza de vida (meses o algunos años). Deberían ofrecérseles los mismos cuidados generales que a los no infectados, pero adicionalmente, habría que aislarlos del contacto con gatos que padezcan otras enfermedades infecciosas y evitarles cualquier tipo de estrés. Debido a que estos animales excretan virus en distintos fluidos corporales (saliva, leche, orina, etc.), no se les debe permitir el contacto con gatos susceptibles a los que podrían contagiar el FeLV (Greggs et al., 2012).

Las opciones de tratamiento específico para FeLV son limitadas, asociadas a algunos efectos secundarios potencialmente graves y en algunos casos acarrear altos costos potenciales en medicamentos. El desarrollo de fármacos utilizados para tratar retrovirus humanos, como es el caso del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), ha sido muy rápido y aunque existen diferencias estructurales entre el VIH-1 y el FeLV, las similitudes en su mecanismo de replicación sugieren que algunos medicamentos anti-VIH-1 también pueden inhibir el FeLV. Los fármacos antivirales empleados en medicina humana, tales como la 3'-azido-2', 3'-didesoxitimidina (AZT), han sido utilizados contra el FeLV con resultados poco concluyentes. Varios estudios en los cuales se ha tratado a gatos infectados de forma natural por FeLV con AZT y dosis altas de interferón- $\alpha$  humano subcutáneo, han mostrado que, a pesar de no evidenciarse efectos adversos de estas terapias solas o en combinación, los tratamientos con AZT y/o interferón- $\alpha$  humano no conducen a ninguna mejora estadísticamente significativa en los parámetros clínicos, de laboratorio o virológicos comparados con grupo control tratado con placebo (Hartmann et al., 2002; Stuetzer et al., 2013). Por otro lado, se ha demostrado la actividad anti-FeLV de cuatro fármacos aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration* de los EE.UU) *in vitro* en cultivos celulares, en concentraciones terapéuticas no tóxicas (tenofovir, raltegravir, decitabine y gemcitabina). Estos fármacos pueden ser útiles para el tratamiento de FeLV, pero se debe investigar el mecanismo de acción y la idoneidad para el uso veterinario, dado que por su reciente descubrimiento, aún no han sido probadas en felinos (Cattori et al., 2011; Greggs et al., 2012).

Otra alternativa terapéutica potencial es el uso del interferón omega felino comercial (rFeIFN- $\omega$  VIRBAC®), el cual usado como tratamiento en gatos con signos clínicos asociados a infección por FeLV y con coinfección por FIV en condiciones de campo, usando una dosis subcutánea de 106 UI/kg, una vez al día, durante 3 series de 5 días consecutivos; demostró lograr tasas significativamente menores de mortalidad en los gatos tratados, comparados con gatos que solo recibieron placebo (De Mari et al., 2004; Doménech et al., 2011; Gil et al., 2013).

## Prevención

La base de todo programa de prevención es la vacunación para lograr una efectiva inmunidad. En 2010, la Asociación Mundial de Veterinarios de Pequeños Animales-WSAVA, publicó la guía internacional para vacunación de felinos. Para el caso de FeLV, el comité de expertos indica que aunque la vacunación no hace parte del ciclo básico, su uso puede estar determinado por el estilo de vida y el riesgo de exposición de los gatos y la prevalencia de la infección en el entorno local. Se recomienda que cualquier gato de menos de 1 año de edad que pueda tener posibilidad de contacto con el exterior de su vivienda, reciba 2 dosis de la vacuna administrada con 3-4 semanas de diferencia a partir de las 8 semanas de edad. Es necesario recalcar que dicha guía WSAVA solo recomienda vacunar los gatos FeLV negativos, por lo cual resalta la importancia de realizar pruebas serológicas de diagnóstico antes de la vacuna. Para las revacunaciones, la recomendación es administrar una dosis un año después de la última dosis de la serie inicial, y luego revacunar cada tres años en los gatos con altos factores de riesgo de exposición (WSAVA et al., 2010). La revacunación con más frecuencia que cada tres años no es necesaria y puede aumentar riesgo de desarrollo de sarcomas en el lugar de la inyección, tal como ha sido asociado en varios estudios (WSAVA et al., 2010; Ladlow, 2013).

En cualquier comunidad felina, los gatos infectados por el FeLV deberían mantenerse separados de los gatos sanos. También se debería evitar el vagabundeo, para prevenir tanto la diseminación del virus en el vecindario, como la exposición de dichos gatos FeLV positivos a enfermedades (son animales con su sistema inmune comprometido); esto último también sería aplicable a la hospitalización en centros veterinarios, donde deberían mantenerse en jaulas individuales y en una zona distinta a los gatos con enfermedades respiratorias (FAB, 2009). Se debe evitar dar carne cruda para prevenir infecciones bacterianas o parasitarias (toxoplasmosis) y tanto machos como hembras deben ser castrados para evitar montas y transmisión del virus en las mismas y en la gestación (Rivas et al, 1996).

En lugares donde conviva más de un gato, si uno de ellos es diagnosticado como positivo a FeLV, todos los residentes deben ser evaluados para determinar su estado serológico. Si se encuentra algún

otro positivo, deberían irse evaluando periódicamente e ir separando o retirando los positivos. La mejor manera de prevenir la diseminación de la infección es aislar a los individuos infectados y evitar la interacción con los sanos (Rivas et al., 1996). Sin embargo, en la vida real, es muy difícil que un propietario se decida a separar gatos que llevan conviviendo años y formar dos grupos separados; si los dueños deciden mantenerlos juntos, los gatos sanos deben ser vacunados contra el FeLV, para intentar aumentar sus niveles naturales de inmunidad. Los gatos deben permanecer separados al menos dos meses hasta que se complete la vacunación, para permitir el desarrollo de una inmunidad efectiva (MacLachlan & Dubovi, 2011).

### **FeLV en Colombia**

El incremento gradual de la población felina en Colombia y algunos países está acompañado de la aparición de enfermedades que ponen en riesgo la salud animal. La leucemia felina es una de las principales enfermedades retrovirales de mayor morbilidad y mortalidad en los felinos en Colombia, por lo que requiere de un diagnóstico oportuno que permita tanto el control del virus como la prolongación de la vida de estos animales (Benavides, 2000).

Estudios realizados hace ya algunos años en Colombia en la ciudad de Bogotá mostraron inicialmente prevalencias que oscilaban entre el 4 y el 13% de los animales muestreados (Quintero & Yepes, 1994; Benavides, 2000) utilizando una prueba de ELISA que detecta antígeno p27. Recientemente, un estudio realizado por la Universidad de Córdoba, utilizando la prueba inmunocromatográfica SNAP combo FeLV Ag/FIV ab® de IDEXX®, la cual detecta el antígeno p27 viral, demostró una prevalencia del 23,3% para leucemia felina en felinos domésticos de la ciudad de Montería (14 positivos de 60 individuos muestreados), la cual es una de las prevalencias más altas reportadas para felinos domésticos en el mundo (Tique et al., 2009). Cabe resaltar que aunque la mayoría de animales se encontraban en buenas condiciones de salud, los hallazgos clínicos más relevantes en esta población estudiada fueron la presencia de heridas en el cuerpo (13%), pérdida de peso (5%), inapetencia y decaimiento (5%), vómito y diarrea (2%) (Tique et al., 2009).

Los estudios publicados sobre este virus en Colombia son pocos y con un enfoque clínico (Ortiz, 2011). Sin embargo, nunca se han realizado estudios que esclarezcan qué variante o subgrupo viral del FeLV se encuentra circulando en nuestro país, por tanto se hace necesario no solo el desarrollo de estudios de prevalencia, incidencia y frecuencia de la enfermedad, sino también sobre los subgrupos virales que están afectando con mayor frecuencia la población felina colombiana, su distribución, la respuesta terapéutica, entre otros, lo cual redundará en un control oportuno y efectivo del FeLV en Colombia.

## Conclusiones y perspectivas

Aunque en Colombia poco se ha abordado la problemática, el FeLV es uno de los agentes de mayor repercusión en la salud de los gatos y la ecología de las poblaciones felinas del mundo. Aunque solo existe un serotipo del FeLV, este tiene varios subtipos, cuyo estudio y evaluación es de crítica importancia para entender la circulación del virus, su presentación clínica y los riesgos para la comunidad animal, dado que no todos tienen la capacidad de transmitirse entre gatos.

Los recientes avances en el desarrollo de nuevas pruebas de diagnóstico han cambiado dramáticamente la clasificación clínica de los gatos con infección por FeLV, es por tanto necesario, que tanto los clínicos de felinos como las escuelas de formación de veterinarios, actualicen su conocimiento de la infección y de los posibles desenlaces de la misma; sin pasar por alto que el gremio veterinario debe actualizarse en el uso de técnicas de diagnóstico de vanguardia, las cuales nos permitirán realizar no solo un correcto y oportuno diagnóstico, sino también una valoración clínica y pronóstica más acertada de nuestro paciente felino en riesgo de infección por el FeLV.

En los últimos años, el poco conocimiento de la infección, de su correcto diagnóstico y de su tratamiento, ha llevado a errores en el manejo de los pacientes felinos con pruebas positivas para FeLV; incluso en algunos criaderos se recomienda la eutanasia como la “única” alternativa ante una posible infección en un gato. El entendimiento de los diferentes estadios clínicos y de las medidas de prevención y tratamiento, pueden lograr que un gato positivo a FeLV tenga una mejor calidad de vida y con un buen plan de manejo no sea un riesgo de infección para los demás gatos con los que pueda convivir.

---

## Referencias Bibliográficas

ABCD - European Advisory Board on Cat Diseases. Infección por el virus de la leucemia felina. **Ficha técnica**. p.3, 2009.

Anai, Y.; Ochi, H.; Watanabe, S. et al. Infectious endogenous retroviruses in cats and emergence of recombinant viruses. **Journal of Virology**, v.86, n.16, p.8634-844, 2012.

Anderson, M.M.; Lauring, A.S.; Burns, C.C. et al. Identification of a cellular cofactor required for infection by feline leukemia virus. **Science**, v.287, p.1828-1830, 2000.

Arjona, A.; Barquero, N.; Doménech, A. et al. Evaluation of a novel nested PCR for the routine diagnosis of feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.9, n.1, p.14-22, 2007.

Belgard, S.; Truyen, U.; Thibault, J.C. et al. Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and Bartonella henselae in cats with chronic gingivostomatitis. **Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift**, v.123, n.9-10, p.369-376, 2010.

Benavides, H. Presente y futuro de la leucemia viral felina y del virus de inmunodeficiencia adquirida felina en Santafé de Bogotá 1996-1999. Seminario en medicina felina, Bogotá. **Memorias**. p.114-128, 2000.

Bolin, L.L.; Levy, L.S. Viral determinants of FeLV infection and pathogenesis: lessons learned from analysis of a natural cohort. **Viruses**, v.3, n.9, p.1681-98, 2011.

Cattori, V.; Hofmann-Lehmann R. Absolute quantitation of feline leukemia virus proviral DNA and viral RNA loads by TaqMan real-time PCR and RT-PCR. **Methods Mol Biol**, v.429, p.73-87, 2008.

Cattori, V.; Pepin, A.C.; Tandon, R. et al. Real-time PCR investigation of feline leukemia virus proviral and viral RNA loads in leukocyte subsets. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.123, n.1-2, p.124-128, 2008.

Cattori, V.; Tandon, R.; Riond, B. et al. The kinetics of feline leukaemia virus shedding in experimentally infected cats are associated with infection outcome. **Veterinary Microbiology**, v.133, n.3, p.292-6, 2009.

Cattori, V.; Weibel, B.; Lutz, H. Inhibition of Feline leukemia virus replication by the integrase inhibitor Raltegravir. **Veterinary Microbiology**, v.152, n.1-2, p.165-8, 2011.

Coelho, F.M.; Bomfim, M.R.; De Andrade Caxito, F. et al. Naturally occurring feline leukemia virus subgroup A and B infections in urban domestic cats. **Journal of General Virology**, v.89, n.11, p.2799-2805, 2008.

De Mari, K.; Maynard, L.; Sanquer, A. et al. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV) infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.18, n.4, p.477-82, 2004.

Doménech, A.; Miró, G.; Collado, V.M. et al. Use of recombinant interferon omega in feline retrovirocrosis: from theory to practice. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.143, n.3-4, p.301-6, 2011.

Dunham, S.; Graham, E. Retroviral infections of small animals. *Veterinary clinics small animal practice*. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.38, n.4, p.879-901, 2008.

Eto, N.; Yazaki-Takayama, N.; Takayama, Y. et al. Immuno-chromatographic assay for diagnosis of feline leukemia virus infection. **Cytotechnology**, v.43, n.1-3, p.65-72, 2003.

FAB - Felin Advisory Boreau. **Virus de la leucemia felina (FeLV)**. 2009.

Geret, C.; Cattori, V.; Meli, M. Feline Leukemia virus outbreak in the critically endangered Iberian lynx (*Lynx pardinus*): high-throughput sequencing of envelope variable region A and experimental transmission. **Archives of Virology**, v.156, n.5, p.839-854, 2011.

Gil, S.; Leal, R.O.; Duarte, A. et al. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. **Research in Veterinary Science**, v.94, n.3, p.753-763, 2013.

Greggs, W.M.; Clouser, C.L.; Patterson, S.E. et al. Broadening the use of antiretroviral therapy: the case for feline leukemia virus. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v.7, p.115-122, 2011.

Greggs, W.M.; Clouser, C.L.; Patterson, S.E. et al. Discovery of drugs that possess activity against feline leukemia virus. **Journal of General Virology**, v.93, pt.4, p.900-5, 2012.

Hardy, W.D. Jr.; Hirshaut, Y.; Hess, P. Detection of the feline leukemia virus and other mammalian

onornaviruses by immunofluorescence. **Bibliotheca Haematologica**, v.39, p.778-799, 1973.

Hartmann, K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. **Viruses**, v.4, n.11, p.2684-2710, 2012.

Hartmann, K.; Brunner, K.; Lutz, H. Treatment of feline leukemia virus infection with 3-azido-2,3-dideoxythymidine and human alpha-interferon. In: Proceedings 20th Annual American College of Veterinary Internal Medicine –ACVIM– Forum, 2002, Dallas - TX. **Memorias**. 2002. p.779.

Hartmann, K.; Griessmayr, P.; Schulz, B, et al. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.9, p.439-45, 2007.

Hartmann, K.; Werner, R.M.; Egberink, H. et al. Comparison of six in-house tests for the rapid diagnosis of feline immunodeficiency and feline leukaemia virus infections. **Veterinary Record**, v.149, n.11, p.317-20, 2001.

Hisasue, M.; Nagashima, N.; Nishigaki, K. et al. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in cats infected with feline leukaemia virus clone33 containing a unique long terminal repeat. **International Journal of Cancer**, v.124, n.5, p.1133-41, 2009.

Hofmann-Lehmann, R.; Huder, J.B.; Gruber, S. et al. Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. **Journal of General Virology**, v.82, p.1589-1596, 2001.

Hulo, C.; De Castro, E.; Masson, P. et al. ViralZone. A knowledge resource to understand virus diversity. **Nucleic Acids Res**. 2011. Disponible en: <[http://viralzone.expasy.org/all\\_by\\_species/67.html](http://viralzone.expasy.org/all_by_species/67.html)> Accesado en: 09/02/2014.

Jacobson, R.H.; López, N.A. Comparative study of diagnostic testing for feline leukemia virus infection. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.199, p.1389-1391, 1991.

Jarrett, W.F.; Crawford, E.M.; Martin, W.B. et al. A virus-like particle associated with leukemia (lymphosarcoma). **Nature**. v.202, p.567-569, 1964a.

Jarrett, W.F.; Martin, W.B.; Crighton, G.W. et al. Transmission experiments with leukemia (lymphosarcoma). **Nature**, v.202, p.566-567, 1964b.

Ladlow, J. Injection site-associated sarcoma in the cat: treatment recommendations and results to date. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.15, p.409-18, 2013.

Levy, J.K.; Scott, H.M.; Lachtara, J.L.; Crawford, P.C. Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in north america and risk factors for seropositivity. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.228, p.371-376, 2006.

Levy, J.; Crawford, C.; Hartmann, K. et al. American association of feline practitioners' feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.10, p.300-316, 2008.

Little, S. A review of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus seroprevalence in cats in Canada. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.143, n.3-4, p.243-245, 2011.

MacLachlan, J.; Dubovi, E. **Fenner's Veterinary Virology**. 4a ed. Elsevier. 2011. p.259-262.

Major, A.; Cattori, V.; Boenzli, E. et al. Exposure of cats to low doses of felv: Seroconversion as the sole parameter of infection. **Veterinary Research**, v.41, n.17, 2010.

Meli, M.L.; Cattori, V.; Martínez, F. et al. Feline leukemia virus infection: a threat for the survival of the critically endangered Iberian lynx (*Lynx pardinus*). **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.134, n.1-2, p.61-67, 2010.

Muñoz, L. Neoplasias hematopoyéticas en 10 gatos positivos al virus de leucemia felina. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v.37, n.1, p.71-76, 2005.

Nakaya, Y.; Shojima, T.; Hoshino, S. et al. Focus assay on FeLIX-dependent feline leukemia virus. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.72, n.1, p.117-21, 2010.

Ortiz, J.F. Leucemina viral felina simultánea con otras patologías en tres casos clínicos diferentes. **Revista**

**Colombiana de Ciencias Pecuarias**, v.24, p.55-62, 2011.

Overbaugh, J.; Riedel, N.; Hoover, E.A. et al. Transduction of endogenous envelope genes by feline leukaemia virus in vitro. **Nature**, v.332, p.731-734, 1988.

Pepin, A.C.; Tandon, R.; Cattori, V. et al. Cellular segregation of feline leukemia provirus and viral rna in leukocyte subsets of long-term experimentally infected cats. **Virus Research**, v.127, p.9-16, 2007.

Quimby, J.M.; Elston, T.; Hawley, J. et al. Evaluation of the association of Bartonella species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.10, n.1, p.66-72, 2008.

Quintero, G.; Yepes, J. **Estudios preliminares de la leucemia viral felina en Santafé de Bogotá**. Bogotá, Colombia: Universidad de la Salle, 1994. Trabajo de grado.

Risi, E.; Agoulon, A.; Allaire, F. et al. Antibody response to vaccines for rhinotracheitis, caliciviral disease, panleukopenia, feline leukemia, and rabies in tigers (*Panthera tigris*) and lions (*Panthera leo*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v.43, n.2, p.248-55, 2012.

Rivas, R.; Ginel, D.; Camacho M. Enfermedades por inmunosupresión asociadas al virus de la leucemia felina. **Clínica Veterinaria de Pequeños Animales – Avepa**, v.16, n.3, p.142-164, 1996.

Roca, A.L.; Nash, W.G.; Menninger, J.C. et al. Insertional polymorphisms of endogenous feline leukemia viruses. **Journal of Virology**, v.79, p.3979-3986, 2005.

Roca, A.L., Pecon-Slattey, J., O'Brien, S.J. Genomically intact endogenous feline leukemia viruses of recent origin. **Journal of Virology**, v.78, p.4370-4375, 2004.

Sand, C.; Englert, T.; Egberink, H. et al. Evaluation of a new in-clinic test system to detect feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus

infection. **Veterinary Clinical Pathology**, v.39, n.2, p.210-4, 2010.

Schlecht-Louf, G.; Mangeney, M., El-Garch, H. et al. A Targeted Mutation within the Feline Leukemia Virus (FeLV) Envelope Protein Immunosuppressive Domain To Improve a Canarypox Virus-Vectored FeLV Vaccine. **Journal of Virology**, v.88, n.2, p.992-1001, 2014.

Sheets, R.L., Pandey, R., Klement, V. et al. Biologically selected recombinants between feline leukemia virus (FeLV) subgroup A and an endogenous FeLV element. **Virology**, v.190, p.849-855, 1992.

Shojima, T.; Nakata, R.; Miyazawa, T. Host cell range of T-lymphotropic feline leukemia virus in vitro. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.345, n.4, p.1466-70, 2006.

Stewart, H.; Adema, K.W.; McMonagle, E.L. et al. Identification of novel subgroup A variants with enhanced receptor binding and replicative capacity in primary isolates of anaemogenic strains of feline leukaemia virus. **Retrovirology**, v.9, n.48, 2012.

Stewart, H.; Jarrett, O.; Hosie, M.J. et al. Are endogenous feline leukemia viruses really endogenous? **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.143, n.3-4, p.325-31, 2011.

Stewart, H.; Jarrett, O.; Hosie, M.J. et al. Complete genome sequences of two feline leukemia virus subgroup B isolates with novel recombination sites. **Genome Announcements**, v.1, n.1, 2013.

Stuetzer, B.; Brunner, K.; Lutz, H. et al. A trial with 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine and human interferon- $\alpha$  in cats naturally infected with feline leukaemia virus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.15, n.8, p.667-71, 2013.

Stützer, B.; Simon, K.; Lutz, H. et al. Incidence of persistent viremia and latent feline leukemia virus infection in cats with lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, n.2, p.81-7, 2011.

Tique, V.; Sánchez, A.; Álvarez, L. et al. Seroprevalencia del virus de leucemia e inmunodeficiencia felina en gatos de Montería, Córdoba.

**Revista de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**, v.56, p.85-94, 2009.

Torres, A.N.; Mathiason, C.K.; Hoover, E.A. Re-examination of feline leukemia virus: Host relationships using real-time pcr. **Virology**, v.332, p.272-283, 2005.

Vobis, M.; D'Haese, J.; Mehlhorn, H. et al. Evidence of horizontal transmission of feline leukemia virus by the cat flea (*Ctenocephalides felis*). **Parasitology Research**, v.91, n.6, p.467-70, 2003.

Willett, B.J.; Hosie, M.J. Feline leukaemia virus: half a century since its discovery. **The Veterinary Journal**, v.195, n.1, p.16-23, 2013.

WSAVA Vaccination Guidelines Group, Day, M.J., Horzinek, M.C. et al. WSAVA guidelines for the vaccination of dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**, v.51, n.6, p.1-32, 2010.

---

Calle-Restrepo, J.F.; Fernández-González, L.; Morales-Zapata, L.M.; Ruiz-Sáenz, J. Virus de la leucemia felina: un patógeno actual que requiere atención en Colombia. **Veterinaria y Zootecnia**, v.7, n.2, p.117-138, 2013.