
INMUNIZACIÓN ACTIVA EN GATOS

TRABAJO FIN DE GRADO

Autora: Marina Ruz Moreno.

Tutora: M. Concepción Zaragoza Bayle.



DEPARTAMENTO DE MEDICINA ANIMAL
FACULTAD DE VETERINARIA
UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA
CÁCERES, 2018.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	4
SUMMARY AND KEYWORDS	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGÍA	8
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
4.1. BASES FISIOLÓGICAS DE LA INMUNIDAD.....	9
4.1.1. Inmunidad o respuesta innata	9
4.1.2. Inmunidad adquirida o adaptativa	10
4.2. INMUNIDAD Y VACUNACIÓN	13
4.3. LA VACUNACIÓN DESDE SUS ORÍGENES	16
4.4. CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS.....	18
4.4.1. Vacunas vivas modificadas o atenuadas	18
4.4.2. Vacunas inactivadas	19
4.4.3. Nuevas tecnologías en la elaboración de las vacunas	20
4.5. PATOLOGÍAS FELINAS Y SUS VACUNAS	22
Parvovirus felino o virus de la panleucopenia felina	22
Enfermedad respiratoria vírica felina	23
Virus de la leucemia felina (FeLV)	26
Virus de la rabia	27
Peritonitis infecciosa felina (PIF)	28
Virus de la inmunodeficiencia felina (FIV)	29
Clamidiasis	30
4.6. DIRECTRICES DE VACUNACIÓN EN EL GATO	31
4.6.1. Consideraciones generales	31
4.6.2. Pautas específicas de vacunación	33
4.7. ACTUALIZACIÓN DE LAS VACUNAS PARA LA ESPECIE FELINA	36

Vacuna antirrábica.....	36
Panleucopenia felina.....	37
Enfermedad respiratoria felina: herpesvirus felino-1.....	37
Enfermedad respiratoria felina: calicivirus felino.....	38
Leucemia felina.....	39
Virus de inmunodeficiencia felina.....	40
Peritonitis infecciosa felina	41
<i>Chlamydia felis</i>	42
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	42
4.8. EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA VACUNACIÓN.....	43
5. REFLEXIÓN CRÍTICA.....	45
6. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO	46
7. CONCLUSIONES.....	48
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
9. OTROS ÍNDICES	59
9.1 ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	59
9.2. ÍNDICE DE TABLAS.....	60

AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar a mi tutora, que ha sufrido conmigo todas las etapas del desarrollo de este trabajo y que ha sacado tiempo de donde apenas hay.

Por otro lado, a mi familia y amigos que están ahí siempre apoyándome.

RESUMEN

La inmunización activa pretende imitar el desarrollo de la inmunidad obtenida naturalmente mediante la inoculación de componentes no patógenos, pero aún inmunogénicos, del patógeno en cuestión o de organismos estrechamente relacionados. El desarrollo de las vacunas y la implantación de su uso generalizado han sido y siguen siendo fundamentales para el control de las enfermedades infecciosas.

En este trabajo se exponen la gran variedad de factores a tener en cuenta en la vacunación de la especie felina, como son: el tipo de vacuna a administrar, el ambiente y modo de vida del animal, las características del patógeno y, finalmente, determinados factores intrínsecos que incluyen la edad, el estado de salud del gato y la respuesta inmunitaria de cada animal. Además, las diferentes vacunas existentes en el mercado varían en cuanto a eficacia, riesgos, pautas de administración y necesidad de ellas en una determinada población felina.

Los avances en las diferentes investigaciones que se llevan a cabo para cada enfermedad en medicina veterinaria y, en concreto, en la especie felina son continuos y, en los últimos años, han desembocado en cambios muy importantes en la práctica clínica y en nuevos conocimientos que pueden sentar la base para futuros logros en ese campo.

El estudio realizado sobre los efectos adversos de la vacunación en gatos ha puesto de manifiesto la vital importancia que tiene el saber detectarlos, conocer su frecuencia de presentación y crear medidas y protocolos para prevenirlos.

PALABRAS CLAVE: vacunas, gato, eficacia, directrices, efectos adversos.

SUMMARY

Active immunization pretends to imitate the development of immunity that it is obtained in natural way. This is possible by means of the inoculation of innocuous components, but that are still immunogenics. These Components are originated from pathogens or related products.

Development of vaccines and its widespread use has been and is still crucial to eradicate the infectious diseases.

In this paper, we can find out about a wide variety of factors to dispense the vaccine to the animal. Some factors are: types of vaccines, environment, animal's lifestyle, pathogen's characteristics and intrinsic factors like age, health status and individual response of each animal. In addition, different vaccines existing in the market differ in their efficacy, risks, forms of administration and the requirements of each vaccine in the population.

Scientific advancement due to scientific research about vaccines in cats are continuous. In recent years, some scientific breakthroughs have resulted in changes to implement in clinical practice or in future promising research.

Investigations of adverse effects due to vaccines in cats have revealed vital importance of detecting them, knowing its frequency and creating measures and protocols to prevent them.

KEYWORDS: vaccines, cat, efficacy, guidelines, adverse effects.

1. INTRODUCCIÓN

Aunque los principios de vacunación se conocen desde hace muchos años, las vacunas y los procedimientos de vacunación continúan evolucionando a medida que se intenta mejorar su eficacia y seguridad. La vacunación no es siempre un procedimiento inocuo y puede producir, ocasionalmente, enfermedad o muerte. Por ello, antes de su aplicación, es necesario realizar un análisis de sus riesgos y beneficios, de acuerdo siempre con el propietario del animal (Tizard I. R., 2009c).

La vacunación juega un papel muy importante en el control de las enfermedades infecciosas, tanto a nivel individual como en el caso de una población felina. Además, algunas de estas enfermedades, tienen la importancia añadida de su potencial zoonótico. Por otra parte, los protocolos de vacunación deberían adaptarse a cada animal y el propietario ser asesorado por el veterinario sobre los diferentes calendarios de vacunación. En este sentido, se deberían valorar las posibilidades que el animal tiene de estar expuesto a los diferentes agentes, el estado de salud actual del animal, su estilo de vida y los riesgos relativos a su vacunación (Scherk M. A. y cols., 2013).

Los objetivos finales de una prevención adecuada de las enfermedades infecciosas incluyen la vacunación del mayor número de gatos posible dentro de la población en riesgo, vacunar a los animales no más frecuentemente de lo necesario y, finalmente, vacunar solo contra los agentes infecciosos para los que el gato tiene un riesgo real de exposición y, por consiguiente, de desarrollar la enfermedad. Así, los gatitos de menos de 4 meses de edad son, normalmente, más susceptibles a la infección y enfermedad que los adultos y ellos son, por tanto, la población diana más importante (Richards J. R., 2006a).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal:

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado ha sido realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la inmunización activa en gatos, tema en continuo estudio y evolución. Para conseguirlo, se han planteado los siguientes objetivos específicos.

2.2. Objetivos específicos:

2. 2. 1.- Realizar una revisión bibliográfica sobre la base fisiológica de la inmunización, analizando los elementos básicos de la respuesta inmunitaria.

2. 2. 2.- Analizar el mecanismo de acción y la eficacia de las diversas vacunas existentes de aplicación en los gatos.

2. 2. 3.- Llevar a cabo una actualización bibliográfica de los programas de vacunación para la especie felina.

2. 2. 4.- Recopilar los conocimientos existentes sobre el sarcoma felino del sitio de inyección y otros efectos adversos de la vacunación en gatos.

3. METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo, se ha partido de establecer las bases fisiológicas de la inmunidad consultando, entre otros, libros tan relevantes en este ámbito como los siguientes:

- Cunningham, J. G., Klein, B. G. (2009). Textbook of Veterinary Physiology. 4th Ed. Elsevier.
- Tizard, I. R. (2009). Introducción a la inmunología veterinaria. 8th Ed. Elsevier España.

Además, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica sobre la inmunización activa en gatos en libros del repositorio de la Biblioteca de la Universidad de Extremadura y libros de particulares, así como en las siguientes bases de datos científicas: PubMed, Science Direct, BMC Veterinary Research, SCOPUS, Google Scholar, Servicio de Biblioteca de la Universidad de Extremadura y ScieELO.

Los principales descriptores utilizados para ello han sido los siguientes: “history of vaccine”, “feline vaccination”, “guidelines”, “protocols vaccination”, “ABCD”, “AAFP”, “WSAVA”, “types of vaccine”, “feline parvovirus”, “feline panleukopenia”, “feline herpesvirus”, “feline calicivirus”, “FIRDC”, “feline *Chlamydia psittaci*”, “rabies virus in cats”, “feline leukaemia virus”, “feline immunodeficiency virus”, “feline infectious peritonitis”, “duration of immunity”, “maternally derived antibodies”, “efficacy of vaccine”, “FISS”, “adverse effects of vaccination”.

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica, se eligieron los registros que tenían relevancia para el trabajo a realizar, excluyéndose aquellos artículos cuya antigüedad excedía de 17 años. Las excepciones, en este sentido, fueron aquellos trabajos que, por la relevancia de lo descrito, continúan siendo referenciados en la actualidad.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1. BASES FISIOLÓGICAS DE LA INMUNIDAD

El sistema inmune protege al animal frente a una invasión microbiana y es, por tanto, esencial para la vida. Se necesitan múltiples mecanismos para asegurar la ausencia de enfermedad como son las barreras físicas que excluyen a los patógenos, la inmunidad innata que proporciona una protección inicial rápida y la inmunidad adquirida que proporciona una inmunidad prolongada efectiva (Tizard I. R., 2009a).

Un antígeno es cualquier sustancia capaz de estimular a las células inmunes (linfocitos T y B) para inducir una respuesta inmune. Se pueden clasificar de manera general en dos categorías (Ahmed S. A. y Schurig G. G., 2009a):

- 1) Infecciosos: bacterianos, víricos, protozoarios y helmínticos.
- 2) No infecciosos: autoantígenos, antígenos alimentarios, compuestos de las plantas, polvo, químicos sintéticos, etc.

Los antígenos están compuestos por un conjunto de epítomos o determinantes antigénicos que son reconocidos por los anticuerpos y receptores de linfocitos T (TCRs) de forma que, cada anticuerpo reconoce un epítomo y no al antígeno completo y además, algunos de estos epítomos son compartidos por diferentes bacterias o bien entre una bacteria y células del hospedador (epítomos de reacción cruzada) (Ahmed S. A. y Schurig G. G., 2009a).

La antigenicidad de una sustancia se refiere a la capacidad que tiene para desarrollar una respuesta inmune y depende fundamentalmente de las propiedades de los antígenos (Day M. J. y Schultz R. D., 2011). Las sustancias que producen mayor antigenicidad son las de mayor tamaño, las moléculas insolubles y aquellas con complejidad química y estabilidad estructural. Además, las sustancias biológicamente activas como los microbios son especialmente inmunogénicas (Day M. J., 2008).

4.1.1. Inmunidad o respuesta innata

La inmunidad se define como el estado de resistencia a una infección (Tizard I. R., 2009a). Entre las características de la respuesta innata destaca el ser inespecífica y el ser instantánea. Sus componentes son: las barreras epiteliales del organismo; las secreciones que bañan esas superficies y que a menudo llevan componentes antimicrobianos; los neutrófilos y macrófagos que se dirigen a la lesión fagocitando y

destruyendo microbios de forma no específica y, finalmente, la ruta alternativa del complemento, constituida por proteínas solubles que se depositan en la superficie de los microbios para que sean fagocitados (Cerón J., 2016).

Cabe destacar que después de la exposición a un agente infeccioso o de la administración de una vacuna, la activación del sistema inmune innato siempre precede a la generación de inmunidad adaptativa (Karch CP y Burkhard P., 2016).

4.1.2. Inmunidad adquirida o adaptativa

Aunque la inmunidad adquirida se desarrolla lentamente, resulta increíblemente efectiva. De hecho, cuando un animal desarrolla una respuesta inmune adquirida frente a un patógeno, las posibilidades de infección se reducen considerablemente y, de hecho, el animal puede llegar a ser completamente inmune (Tizard, I. R., 2009a).

La activación de la inmunidad adquirida está ligada necesariamente a una previa activación de las células presentadoras de antígeno (CPA) (Katsikis, P. D. y cols. 2013). Las CPA, pertenecientes al sistema inmune innato, juegan un papel central en la activación de los linfocitos y entre ellas encontramos los macrófagos, células dendríticas y, en menor medida, los propios linfocitos B que expresan numerosos receptores de superficie como antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I y II (Ahmed S. A. y Schurig G. G., 2009a). Además, estas células inmunes innatas al fagocitar los agentes infecciosos secretan citoquinas inflamatorias y atraen y/o activan otras células inmunes a través de la secreción de mensajeros químicos como las quimioquinas (Karch C. P. y Burkhard P., 2016).

La inmunidad adaptativa es una respuesta biológica altamente sofisticada que involucra anticuerpos y receptores de células T como sistemas de reconocimiento que han evolucionado en respuesta a la alta tasa de mutación de patógenos y a la replicación intracelular, respectivamente. Estos receptores específicos de antígeno están expresados en los linfocitos, la población celular clave en la respuesta inmune adaptativa (Moser M. y Leo O., 2010).

Clases de inmunidad adquirida

De esta forma, en términos generales las respuestas inmunitarias adaptativas se dividen en dos categorías diferentes: humoral y celular. La primera depende de la actividad de los linfocitos B y anticuerpos y se basa en la respuesta a patógenos extracelulares. La

segunda, por su parte, depende de los linfocitos T y se basa en la respuesta a patógenos intracelulares (Karch C. P. y Burkhard P., 2016).

Los linfocitos son células capaces de reconocer y reaccionar frente a los antígenos extraños y desempeñan un papel fundamental en la defensa del organismo. Existen tres tipos principales de linfocitos (Tizard I. R., 2009a):

- 1.- Las células *natural killer* que desempeñan un papel muy importante en la inmunidad innata.
- 2.- Los linfocitos T que regulan la inmunidad adquirida y son responsables de la inmunidad de base celular.
- 3.- Los linfocitos B que son responsables de la producción de anticuerpos.

Inmunidad adquirida celular: linfocitos T

Los linfocitos T provienen de células madre linfoides que migran al timo pasando a denominarse timocitos. Estos timocitos inmaduros sufren un proceso de desarrollo y maduración muy complejo hasta transformarse en linfocitos T maduros. Durante el desarrollo, las células comienzan a adquirir los marcadores de superficie CD4 y CD8 (dobles positivas) y TCRs. A medida que continúan madurando pierden el marcador CD4 o el CD8. Las CD4⁺/CD8⁻ se denominan linfocitos T helpers (CD4⁺), mientras que las CD4⁻/CD8⁺ se denominan linfocitos T citotóxicos (CD8⁺) (Ahmed S. A. y Schurig G. G., 2009b). Los linfocitos T helpers (CD4⁺) regulan, en general, la respuesta inmune y ayudan a los linfocitos B a convertirse en células plasmáticas, demostrando así que existe una conexión entre los componentes humoral y celular de la inmunidad. Los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺), por su parte, se encargan de la destrucción del agente patógeno (Cerón J., 2016).

Todas las células nucleadas tienen en su superficie el Complejo mayor de histocompatibilidad Clase I (CMH-I), y cuando están infectadas con un agente infeccioso intracelular, presentan los epítomos de esos agentes infecciosos unidos al CMH-I para alertar al sistema inmune de la infección. Posteriormente, las células T citotóxicas se unen al CMH-I y provocan la muerte de la célula infectada (Moser M. y Leo O., 2010).

En el caso de los linfocitos CD4⁺ o helper (Th), que son unos de los más importantes en el desarrollo de las vacunas, los epítomos son presentados por las CPA pero en el CMH-

II y así se provoca la activación de estos Th. Estas células Th activas son capaces ya de estimular células, tanto innatas como adaptativas, a través de la secreción de citoquinas, para conseguir una respuesta inmune más fuerte y más efectiva (Karch CP, Burkhard P., 2016). Las células Th se subdividieron inicialmente en T-helper 1 (Th1) y T-helper 2 (Th2) dependiendo de su producción principal de citoquinas. Actualmente, se han encontrado más tipos de células Th como la Th17, Th foliculares y las células T reguladoras implicadas en distintos aspectos de la inmunidad (Siegrist C-A, 2013).

Inmunidad adquirida humoral: linfocitos B y anticuerpos

Los linfocitos B son los encargados de generar anticuerpos de especificidad única y, para ello, deben reconocer el antígeno e interactuar con los linfocitos Th y con las citoquinas. A continuación, el linfocito B se divide (proliferación clonal) y se transforma en células plasmáticas que secretan ya anticuerpos y células de memoria (Day M. J., 2008).

En la primera infección y la consecuente “respuesta inmune primaria”, existe un periodo de “latencia” o “retardo” que puede durar hasta una semana, en la que no hay anticuerpos, y que se continúa con un aumento en su concentración durante las dos o tres semanas siguientes. Posteriormente, la cantidad de anticuerpos se estabiliza y con el tiempo disminuye hasta que llegan a desaparecer. La cantidad y la duración de la respuesta dependen en gran medida de la naturaleza del antígeno, su cantidad y la ruta de exposición, y de si el antígeno, en el caso de las vacunas, se administra en combinación con potenciadores de la inmunidad (adyuvantes) o no (Ahmed S. A. y Schurig G. G., 2009b).

Después de esta respuesta inmune primaria, permanecen células de memoria específicas que hacen que la siguiente exposición promueva una “respuesta inmune secundaria” más efectiva (Day M. J., 2008).

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son glucoproteínas producidas por los linfocitos B o células plasmáticas, que interactúan de manera específica contra los agentes que causan las enfermedades infecciosas (Sahagún A., 2005). Los anticuerpos se localizan en la superficie de los linfocitos B, donde funcionan como receptores de antígeno, o libres en la sangre y secreciones tras ser secretados por los linfocitos B o células plasmáticas (Ahmed S. A. y Schurig G. G., 2009b). Las células plasmáticas producen grandes cantidades de inmunoglobulinas específicas (hasta 300.000 por segundo),

predominando las de tipo IgM que cuentan con una vida media de tres a seis días (Domínguez, J. A., 2005).

Las inmunoglobulinas, en función de su peso molecular y de otras características, pueden dividirse en clases o isotipos. Básicamente hay cinco isotipos: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD. La IgM es la inmunoglobulina predominante en las respuestas primarias y debido a su gran tamaño, rara vez se encuentra en fluidos orgánicos diferentes de la sangre. La IgG, por su parte, es la inmunoglobulina predominante en la respuesta inmune secundaria y, a diferencia de la anterior, puede ser detectada en los fluidos corporales y en secreciones. Las respuestas con IgA se desencadenan principalmente si la exposición al antígeno es a través del contacto con las superficies mucosas mientras que la IgE inicia las reacciones alérgicas al ir unida a basófilos y mastocitos. Finalmente, la inmunoglobulina D (IgD) se caracteriza por ir unida a linfocitos B (Ahmed S. A. y Schurig G. G., 2009b).

4.2. INMUNIDAD Y VACUNACIÓN

Existen dos métodos básicos por los que cualquier animal puede ser inmunizado (inmunidad adquirida) frente a una enfermedad infecciosa: inmunización pasiva y activa.

La inmunización pasiva es la protección instantánea, pero a corto plazo, que se desarrolla mediante la administración subcutánea de anticuerpos en forma de suero inmune o inmunoglobulinas. Se prefiere la inmunoglobulina homóloga porque la proteína extraña puede provocar una respuesta de hipersensibilidad y, además, es preferible utilizar el suero de animales que se han recuperado de la infección o que han sido hiperinmunizados mediante vacunaciones repetidas puesto que poseen títulos de anticuerpos más altos (Horzinek M. C. y Thiry E., 2009). Aún así, su uso debe limitarse a situaciones que realmente lo requieran, ya que su administración inhibe o disminuye la respuesta inmunológica del propio individuo y, por tanto, no es una buena elección a largo plazo (Day M. J. y Schultz R. D., 2011). La inmunización activa, por el contrario, implica la administración del antígeno a un animal de manera que este responda desarrollando una respuesta inmune. Es decir, la inmunización activa es sinónimo de vacunación. La siguiente exposición al patógeno ocasionará, como se ha comentado anteriormente, una “respuesta inmune secundaria” más eficaz. La desventaja de la

inmunización activa es que la protección no se adquiere inmediatamente. Sin embargo, una vez establecida, la inmunidad dura más tiempo y puede ser estimulada de nuevo (Tizard. I. R., 2009b).

El término vacuna fue acuñado por primera vez por Edward Jenner, en el año 1796, para describir la inoculación de humanos con el virus de la viruela vacuna para conferir protección contra el virus de la viruela humana (Meeusen E. N. T. y cols., 2009). Actualmente, la vacuna se podría definir como *“preparación inmunogénica inocua obtenida a partir de agentes infecciosos o tóxicos que, al ser inoculada a individuos inmunocompetentes, induce un estado específico de protección contra los efectos nocivos del agente de donde provienen”* (Domínguez J. A., 2005).

La vacunación juega un papel muy importante en el control de enfermedades infecciosas, tanto para un individuo como para la población en general e, incluso, para el control de zoonosis. Los beneficios de la vacunación generalizada están claros: la incidencia de una enfermedad grave causada por organismos patógenos se puede reducir en poblaciones en las que la vacunación generalizada se lleva a cabo (Scherk M. A. y cols., 2013).

Pero los objetivos generales de vacunación cambian con cada animal. De forma general se debe tener en cuenta lo siguiente (Scherk M. A. y cols., 2013):

- No se debe vacunar al animal frente a enfermedades para las que no tenga riesgo real de infección.
- Solo se debe vacunar si el patógeno causa enfermedad significativa.
- Los beneficios de la vacunación siempre deben ser mayores que los riesgos potenciales.
- No se debe vacunar más frecuentemente de lo necesario.
- Se debe vacunar el mayor número de animales posibles de la población en riesgo.
- Las vacunas deben ser utilizadas apropiadamente para proteger la salud pública.

Las propiedades de una vacuna ideal deberían incluir ser económica, contar con lotes homogéneos, ser estable (sin requerimiento de condiciones de almacenamiento específicas), tener posibilidad de almacenamiento de larga duración, provocar una adecuada respuesta inmune, contar con los epitopos inmunodominantes del patógeno,

provocar una duración larga de la inmunidad y, finalmente, no presentar efectos adversos (Day M. J. y Schultz R. D., 2011).

En relación a lo comentado, para que la vacuna provoque una respuesta inmune eficaz, debe cumplirse lo siguiente (Tizard. I. R., 2009b):

- 1.-El antígeno debe ser liberado eficientemente, de manera que las células presentadoras de antígeno puedan procesarlo y secretar las citoquinas apropiadas.
- 2.-Se deben estimular tanto los linfocitos B como los linfocitos T de manera que se genere un gran número de células de memoria.
- 3.-Se deben estimular los linfocitos T colaboradores y efectores frente a varios epítomos de la vacuna de manera que se minimicen las variaciones individuales en el polimorfismo de las moléculas de clase II del CMH y en las propiedades del epítomo.
- 4.-El antígeno debe ser capaz de estimular a las células de memoria de tal forma que la protección sea tan duradera como sea posible.

Si la vacunación previene la infección subsiguiente, se considera que el animal tiene “inmunidad esterilizante”, que constituye la mejor forma de inmunidad porque la enfermedad no puede desarrollarse. Su desarrollo se ha demostrado en los casos del virus de la panleucopenia felina (FPV) y de la rabia. Pero las vacunas pueden usarse también para prevenir o atenuar los signos clínicos de la enfermedad después de la infección o para cuando el animal se infecte (Meeusen E. N. T. y cols., 2009), como ocurre por ejemplo en los casos del herpesvirus felino tipo 1 (FHV-1) y del calicivirus felino (FCV). En estos casos, tanto la inmunidad humoral como la celular, sistémica y local, desempeñan papeles importantes en la prevención o reducción de la gravedad de la enfermedad (Richards J. R. y cols., 2006b).

Por otro lado, se debe tener en cuenta que el nivel de protección conferido a partir de la vacunación varía entre individuos. Así, este nivel de respuesta está influenciado por una compleja interacción de factores individuales, del ambiente, de la naturaleza de la vacuna y del patógeno. Esta dificultad de predecir el resultado de la vacunación es razón suficiente para no ofrecer nunca la vacunación como garantía de protección total (Scherk M. A. y cols., 2013).

Otra circunstancia a tener en cuenta en el resultado de la vacunación es que el cachorro haya tomado calostro. En este caso, los anticuerpos maternos (MDA: *maternally*

derived antibody) transmitidos, y que tienen la función natural de proteger al recién nacido contra posibles infecciones, pueden interferir con la inmunización activa. Este hecho se convierte en la principal causa de fallos en la vacunación de los cachorros. Por todo ello, uno de los principales retos es reducir al mínimo la ventana de desprotección que se establece, es decir, el tiempo en el que los anticuerpos maternos no protegen, pero tampoco permiten establecer una inmunización activa. La cantidad de MDA se relaciona con el título de la madre y con la cantidad de calostro ingerido por el cachorro (Domínguez J. A., 2005). Según un estudio realizado en 2012 por Digangi B. A. y cols., los MDA ya han desaparecido en la mayoría de los gatitos a las catorce semanas de edad, aunque en algunos pueden permanecer hasta la semana diecisiete de vida.

Otros factores que pueden afectar negativamente a la capacidad de un gato para responder a la vacunación incluyen: edad, exposición al agente, inmunodeficiencia congénita o adquirida, enfermedad o infección concurrente, nutrición inadecuada y medicamentos inmunosupresores (Richards J. R. y cols., 2006b).

Hay que tener en cuenta, además, que algunas vacunas no cubren por completo al gato de la enfermedad y, aunque este responda de forma correcta, el virus puede permanecer en forma latente y la vacuna actuar únicamente disminuyendo la intensidad de los signos clínicos (Horzinek M. C., Thiry E., 2009).

Finalmente, una cuestión importante a tener en cuenta es la duración de la memoria inmunológica (DOI: *duration of immunity*) de cada vacuna, que se define como la “duración de la memoria inmunológica con capacidad para brindar protección contra la enfermedad”. En la Unión Europea está establecido que, para cada producto, debe determinarse un DOI mínimo a partir de un experimento controlado de exposición y ensayos de campo (Richards J. R. y cols., 2006b).

4.3. LA VACUNACIÓN DESDE SUS ORÍGENES

Hacia el siglo XII en China observaron que los individuos que se recuperaban de la viruela eran resistentes a ataques posteriores de esta enfermedad. Por ello, infectaron deliberadamente a niños, introduciendo costras de enfermos en cortes en la piel. Los que sobrevivieron fueron resistentes de por vida. Se comprobó, además, que usando costras de los casos más leves se reducían los riesgos de enfermedad. A partir de aquí, el conocimiento de la variolización se extendería hasta Europa a principios del siglo XVIII

(Tizard, I. R., 2009a). Como se ha comentado anteriormente, el término vacuna fue acuñado por primera vez por Edward Jenner en el año 1796 (Meeusen E. N. T. y cols., 2009). Más de 80 años después, en 1879, Louis Pasteur descubrió una serie de medios para atenuar organismos en el laboratorio. El primer organismo atenuado fue el agente del cólera aviar (*Pasteurella multocida*) y ocurrió simplemente provocando su envejecimiento en el banco de laboratorio. Pasteur y sus colaboradores, posteriormente, estudiaron el calor, la desecación, la exposición al oxígeno y el paso del agente por especies hospedadoras atípicas como medio para atenuar los bacilos del ántrax y el virus de la rabia. Más tarde, en 1886, Daniel Salmon y Theobald Smith, inician el empleo de “vacunas muertas” inactivando químicamente una bacteria que causaba Salmonella en cerdos (Plotkin S. A., 2011).

En 1890, von Behring y Kitasato demostraron que la antitoxina específica de la difteria estaba presente en el suero de los animales que habían recibido dosis subletales de la toxina, y que este suero antitoxina tenía la capacidad de neutralizarla (Relyveld E. H., 2011).

Mucho más tarde, ya en 1912, Alexis Carrel desarrolló el cultivo celular *in vitro* que abrió camino al desarrollo de vacunas contra los virus de la polio, sarampión, paperas y rubéola entre otras (Montaño, J. A., 2005).

Charles Albert León Calmette y Camille Guérin en 1908 descubrieron el bacilo de la tuberculosis y, desde ese momento hasta 1921, se dedicaron a estudiarlo mediante sucesivos pases en cultivos celulares. Se comprobó que la cepa no adquiriría virulencia y lograron desarrollar la vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guérin) contra la tuberculosis que se aplica a los niños recién nacidos (Gheorgiu M., 2011).

Posteriormente, en 1928, se produce un gran descubrimiento puesto que Sir Alexander Fleming descubre la penicilina, aunque quedó prácticamente en el olvido hasta su utilización en la Segunda Guerra Mundial. Algo más tarde, en 1931, Ernest William Goodpasture introduce el cultivo de virus en la membrana corioalantoidea de huevos embrionados, hecho que facilitó el desarrollo de vacunas contra la Influenza y la Fiebre amarilla. Finalmente, en 1937, Arne Wilhelm Kaurin Tiselius separa las cuatro proteínas del suero por electroforesis y así reconoce la actividad de anticuerpos en la fracción gammaglobulina. En este mismo año, Jules T. Freund desarrollaría el adyuvante que lleva su nombre (Montaño, J. A., 2005).

De esta forma, la historia de la vacunación comenzó con el uso de organismos enteros que habían sido debilitados o inactivados hasta llegar a la aplicación de ingeniería genética en su producción, aprovechándose de las herramientas descubiertas en otras ramas de la microbiología. Aunque existen muchas vacunas aplicadas con gran éxito, aún hoy en día existe una larga lista de enfermedades para las que no existen vacunas en el mercado. Sin embargo, las múltiples metodologías ahora disponibles, auguran un desarrollo aún más exitoso de las vacunas (Plotkin S. A., 2011).

4.4. CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS

Existen diferentes mecanismos para conferir inmunidad. En algunas enfermedades, los anticuerpos circulantes no son suficientes para proteger el organismo y ciertas vacunas pueden prevenir la enfermedad pero no la infección mientras que, en otros casos, los patógenos requieren de la acción del sistema inmunitario celular o del sistema secretor (IgA) para ser controlados. De ello se deriva que no todas las vacunas sean eficaces en todos los casos (Domínguez J. A., 2005).

4.4.1. Vacunas vivas modificadas o atenuadas

Son las vacunas más comúnmente usadas en veterinaria y están basadas en la atenuación del virus. Esto se consigue con el uso de técnicas moleculares que producen cambios genéticos en el organismo orientados a disminuir o eliminar su virulencia (Day M. J. y Schultz R. D., 2011). El virus de las vacunas vivas modificadas (MLV: *modified live virus*) se replica en el receptor y, al hacerlo, se amplifica la masa antigénica presentada al sistema inmune del huésped, imitando así una infección natural pero con pocos o ningún signo clínico (Horzinek M. C., Thiry E., 2009). Sin embargo, la replicación vírica puede llegar a ser peligrosa, ya que existe la posibilidad de que los virus vacunales causen la enfermedad o una infección persistente llamada “virulencia residual” (Tizard, I. R., 2009b). Como pueden provocar enfermedad si accidentalmente son aerosolizadas o aplicadas en la piel y existe el riesgo de que estén contaminadas por otros microorganismos, se les considera “vacunas infecciosas”. Otra desventaja de estas vacunas es que tienen menor estabilidad y requieren condiciones específicas de almacenamiento (Day M. J. y Schultz R. D., 2011).

Estas vacunas atenuadas también cuentan con ventajas como la de tener mayores probabilidades de inducir una inmunidad celular y humoral sólida y de inducir más

eficazmente la inmunidad en territorios orgánicos relevantes cuando se administran parenteralmente. Algunas de estas vacunas son administradas directamente en las mucosas, como las vacunas intranasales u orales, donde son aún más efectivas en la inducción de una inmunidad protectora local de mucosas nasal o intestinal. Cuando se administran a un animal que carece de MDA, son capaces de inducir protección con una sola dosis (Day M. J. y cols., 2016) y, además, aún en presencia de MDA, son las vacunas que mejor inducen una respuesta inmunitaria efectiva (Digangi B. A. y cols., 2012).

4.4.2. Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas o muertas son consideradas “no infecciosas” ya que, generalmente, se preparan destruyendo selectivamente la infectividad de un virus virulento (no será capaz de replicarse e inducir patología), mientras se mantiene la inmunogenicidad de sus proteínas (está intacto antigénicamente) (Horzinek M. C. y Thiry E., 2009). La mayor parte de las vacunas inactivadas se consiguen tratando al organismo vacunal con determinados compuestos químicos como el formol, el alcohol y agentes alquilantes (Day M. J. y Schultz R. D., 2011).

Estas vacunas son seguras, pero se requiere una gran masa antigénica para provocar una respuesta de anticuerpos similar a la que se puede obtener con una dosis pequeña de un virus atenuado (Horzinek M. C. y Thiry E., 2009). Sin embargo, las dosis altas o múltiples de antígeno aumentan el riesgo de ocasionar reacciones de hipersensibilidad e incrementan su coste económico. A esto se le añade que, normalmente, se usan adyuvantes para mejorar la antigenicidad, hecho que puede causar una inflamación grave o una toxicidad sistémica (Tizard, I. R., 2009b).

La inmunidad inducida por las vacunas muertas es, predominantemente, de anticuerpos sistémicos con poco o ningún anticuerpo IgA en las superficies mucosas y la inmunidad mediada por células que estimulan es muy limitada (Richards J. R. y cols., 2006). Generalmente tienen un DOI más corto en comparación con las vacunas infecciosas anteriormente comentadas (Day M. J. y cols., 2016).

En la siguiente tabla (Tabla 1) se muestran las ventajas de las vacunas vivas y las inactivadas o muertas (Tizard. I. R., 2009b).

Tabla 1: Ventajas de las vacunas vivas y muertas (Tizard. I. R., 2009b).

Vacunas vivas (infecciosas)	Vacunas inactivadas o muertas (no infecciosas)
<ul style="list-style-type: none"> • Se requiere menor número de dosis. • Los adyuvantes no son necesarios. • Menos probabilidades de hipersensibilidad. • Relativamente baratas. • Se pueden aplicar por una ruta natural. • Estimulan las respuestas humoral y celular. • Mayor duración de la protección. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estables durante el almacenamiento. • Poca probabilidad de causar enfermedad debida a virulencia residual. • No se replican en el receptor. • No se diseminan a otros animales. • Seguridad en pacientes inmunodeficientes.

4.4.3. Nuevas tecnologías en la elaboración de las vacunas

Aunque tanto las vacunas inactivadas como las atenuadas han sido de gran utilidad para el control de muchas enfermedades infecciosas, aún persiste la necesidad de hacerlas más eficaces, baratas y seguras. En este sentido, el empleo de las técnicas moleculares más modernas puede producir nuevas y mejoradas vacunas (Tizard, I. R., 2009b). El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) clasifica las vacunas creadas a partir de dichas técnicas en tres categorías (USDA, 2018): categoría I que incluye a las vacunas recombinantes y a las vacunas de ácidos nucleicos; Categoría II y Categoría III:

- **Categoría I:** vacunas que contienen antígenos procedentes de microorganismos recombinantes (I-A-1), anticuerpos monoclonales (I-B-1), péptidos sintéticos (I-C-1) o ácidos nucleicos (I-D-1).

A- Vacunas recombinantes

La primera vacuna recombinante de categoría I disponible comercialmente se fabricó frente al virus de la leucemia felina (FeLV). El antígeno utilizado es una proteína no glicosilada derivada de la glicoproteína de la envoltura del subgrupo A de FeLV, llamada rgp70D, y expresada en *Escherichia coli*. La vacuna consiste en este rgp70D

purificado, absorbido en hidróxido de aluminio y utilizado junto a un adyuvante nuevo de saponina. En un estudio llevado a cabo en 1991, los gatos inmunizados con esta formulación desarrollaron una respuesta inmune humoral fuerte y adecuada (Marciani D. J. y cols., 1991).

B- Vacunas de ácidos nucleicos

Las ventajas de las vacunas de ADN incluyen la pureza que alcanzan, su estabilidad fisicoquímica, simplicidad y su bajo costo de producción, distribución y entrega. Se basan en la utilización del ADN viral, aislado e integrado en un plásmido bacteriano recombinante, en lugar de usar una proteína inmunogénica. La respuesta inmune que provoca, tanto humoral como celular, simula la respuesta provocada por la infección viral y se pueden administrar inyecciones repetidas sin interferencia del sistema inmune. Una ventaja importante de la inmunización con ADN es que puede inducir inmunidad incluso en presencia de MDA (Horzinek M. C. y Thiry E., 2009).

La hipótesis de que la inmunidad celular es muy importante en el control de la infección por el virus de la leucemia felina (FeLV) se demostró en un estudio en el que se administró una vacuna de ADN sola y con citoquinas para favorecer el desarrollo de una respuesta inmune Th1. La vacuna creada con ADN FeLV con los genes IL-12 e IL-18 confirió una inmunidad significativa y protectora frente a la viremia, tanto transitoria como persistente, y protegió contra la infección latente a cinco de los seis gatitos a los que se les administró (Hanlon L. y cols., 2001).

- **Categoría II**: vacunas que contienen microorganismos vivos con delecciones génicas o genes marcadores heterólogos.

Estas vacunas “marcadas”, también llamadas vacunas DIVA (*Differentiate Infected from Vaccinated Animals*), se fabrican mediante la delección de un gen existente en el virus de campo pero no en la vacuna. Así pueden diferenciarse animales vacunados de animales infectados por el uso de tests de anticuerpos serológicos frente a la proteína que sintetiza ese gen (Day M. J. y Schultz R. D., 2011).

- **Categoría III**: vacunas que contienen vectores de expresión vivos que expresan genes heterólogos para antígenos inmunizantes u otros estimulantes.

Un ejemplo de estas vacunas es una vacuna antirrábica consistente en el virus vaccinia modificado genéticamente que expresa la glicoproteína G del virus de la rabia de la cepa ERA (Blancou J. y cols., 1989).

4.5. PATOLOGÍAS FELINAS Y SUS VACUNAS

Las patologías felinas provocadas por agentes infecciosos son comunes en la práctica clínica veterinaria. La combinación de signos clínicos, historia, hallazgos en la exploración física y pruebas laboratoriales se utiliza para elaborar un diagnóstico diferencial (Lappin M. R., 2014) o, en el caso de la prevención mediante vacunas, decidir qué protocolo seguir con cada gato.

Las vacunas para la especie felina que actualmente existen en el mercado, aunque algunas no están comercializadas en nuestro país, van dirigidas frente a las siguientes enfermedades:

- Panleucopenia felina.
- Enfermedad respiratoria vírica felina: herpesvirus y calicivirus felino.
- Leucemia felina
- Rabia
- Peritonitis infecciosa felina
- Virus de la inmunodeficiencia felina
- Clamidias

Parvovirus felino o virus de la panleucopenia felina

Este virus provoca una enfermedad altamente contagiosa que afecta a todos los miembros de la familia Felidae (Kruse B. D. y cols., 2010). La infección y transmisión en gatos de esta patología se demostró en 1928 por Verge and Christoforoni (Csiza C. K. y cols., 1971), aunque no fue hasta la década de 1960 que se hicieron los primeros aislamientos del virus en cultivo de tejidos (Allison A. B., Parrish C. R., 2014).

Existen muy pocos estudios sobre la prevalencia de esta enfermedad, pero se sabe que es ubícua por su resistencia en el ambiente, y que el riesgo de infección sobre todo en refugios y hogares con muchos gatos es muy alto. Por tanto, la recomendación general es que se deben vacunar todos los gatos (Möstl K. y cols., 2015).

Los signos clínicos de la panleucopenia comienzan, normalmente, entre los días cinco y catorce después de la exposición e incluyen fiebre de 40-41°C, depresión, anorexia, vómitos y, a veces, diarrea aguda de intestino delgado (Palmero M. L. y Carballés V., 2010). A consecuencia de ello, la deshidratación del animal puede llegar a ser muy

grave, constituyendo una de las principales complicaciones del proceso (Zaragoza C., 2002).

Los animales infectados eliminan el virus en títulos altos y es altamente resistente en el medio ambiente y a sustancias químicas, pudiendo durar meses al aire libre infectando refugios y gaterías fácilmente. El contagio se realiza principalmente por vía fecal-oral (Möstl K. y cols., 2015).

La infección uterina por este virus con frecuencia deriva en aborto y si ocurre en la fase terminal de la gestación puede producir hipoplasia cerebelar en los gatitos (Gaskell R. M., Dawson S., 2006). En general, la enfermedad tiene mayor morbilidad y mortalidad en gatos de hasta doce meses (Kruse B. D. y cols., 2010) de ahí la importancia de la vacunación en gatitos.

La primera vacuna creada frente a este virus se desarrolló en 1965 con el virus de la panleucopenia atenuado (Gorham J. R. y cols., 1965) pero la cepa atenuada tenía la capacidad de propagarse de gatos vacunados afectados con enfermedad respiratoria felina a gatos no vacunados que estuvieran en contacto con ellos. Esto se solucionó tras realizar sucesivos pases del virus de la vacuna a cultivos con el fin de aumentar su atenuación y eliminar su capacidad de diseminarse (O'Reilly K. J., 1971). En 1973 ya se producían también vacunas inactivadas (Povey R. C., 1973) y en 1997, Hu L. y cols. desarrollaron una vacuna viva recombinante en poxvirus frente al FPV y la rabia que demostró grandes resultados.

Enfermedad respiratoria vírica felina (FIRDC: *feline infectious respiratory disease complex*)

A partir de la descripción, hacia 1950, del primer agente causal de esta patología: *Chlamydia psittaci* (ahora llamada *Chlamydia felis*) se fabricaron numerosas vacunas frente a este patógeno de resultados cuestionables. Posteriormente, en las décadas de 1950 y 1960, se asoció el herpesvirus felino tipo I (FHV-1) y el calicivirus felino (FCV) como principales agentes causales de esta enfermedad (Povey, R. C., 1976). El primero suele inducir una enfermedad más grave que el FCV pero, este último, parece tener mayor frecuencia de aparición (Afonso M. M. y cols., 2017).

La prevalencia general del FHV-1 y FCV en España han sido descritas en 2017 mediante un estudio multicéntrico y fueron, respectivamente, 28,3% y 48,0% en gatos con enfermedad respiratoria del tracto superior; 24,2% y 43,6% en gatos con

conjuntivitis; y 15,6% y 58,4% en gatos con gingivostomatitis. Las prevalencias en el grupo control de dicho estudio fueron del 6,1% y 15,3%, respectivamente. Las coinfecciones fueron comunes y, en general, las prevalencias encontradas fueron similares a las descritas en otros países (Fernández M. y cols., 2017).

Otros dos virus que se han implicado, aunque en menor medida, en esta enfermedad son el reovirus felino y el virus de la viruela felina (*cow poxvirus*). Además de virus, también se ha descrito la participación de bacterias en su desarrollo como *Bordetella bronchiseptica* y, como se ha comentado anteriormente, *Chlamydomphila felis* (Gaskell R. M., Dawson S., 2006).

La primera vacuna contra el calicivirus felino se desarrolló en 1975 con la cepa F-2 y se obtuvieron buenos resultados cuando se administró por vía intranasal (IN) (Bittle J. L., Rubic W. J., 1975). En 1977 se creó una vacuna combinada de FHV-1 y FCV que resultó ser muy eficaz en la disminución de los síntomas en los animales enfermos (Scott F. W., 1977). Posteriormente, en 1998, se elaboró una vacuna recombinante de herpesvirus felino, C7301dITK, que expresaba un antígeno de FCV y que dio muy buenos resultados como vacuna viva atenuada (Yokoyama N. y cols., 1998). Además, se consiguió demostrar un aumento de la latencia del virus de campo en gatos vacunados por vía subcutánea con cepas de FHV-1 de tipo salvaje (Sussman M. D., 1997).

Los signos clínicos tanto para FHV-1 como para FCV son similares, aunque la infección por herpesvirus cursa con signos más graves (Gaskell R. M., Dawson S., 2006). En la siguiente tabla (Tabla 2) se expone un diagnóstico diferencial en base a los signos clínicos entre FHV-1 y FCV (Palmero M. L., Carballés V., 2010):

Tabla 2: Principales signos clínicos de FHV-1 y FCV (Palmero M. L., Carballés V., 2010).

	FHV-1	Calicivirus
Signos oculares	- Conjuntivitis bilateral con abundante secreción. - Quemosis . - Úlceras dendríticas o queratitis corneales.	-Conjuntivitis leve con poca secreción.
Alteraciones de vías respiratorias altas	- Abundante secreción nasal . - Estornudos paroxísticos .	- Secreción nasal leve . - Estornudos ocasionales .
Signos orales	- Hipersalivación viscosa. - Ocasionalmente pequeñas úlceras en la lengua y orofaringe.	- Vesículas y úlceras linguales y en el paladar duro.
Alteraciones de vías respiratorias bajas	Tos, disnea y posible neumonía.	- Neumonía sin tos.
Signos de cronicidad	- Queratitis o úlceras corneales y secreciones oculonasales recurrentes y rinosinusitis. - Secuestros y vascularización corneales.	-Gingivitis y lesiones orofaríngeas proliferativas.
Otros signos	-Aborto, deshidratación, anorexia, dermatitis con úlceras y signos neurológicos.	-Diarrea, vómitos, cojera, ulceraciones interdigitales y edemas.

Ambos virus se transmiten por contacto directo entre gatos, a través de secreciones nasales, oculares y faríngeas y la infección suele ser más grave en gatitos menores de 6 meses de edad. Los gatos que sobreviven a la enfermedad por FHV-1 y/o FCV se convierten en portadores latentes de por vida. Además, los que tienen herpesvirus lo eliminan periódicamente, después de circunstancias estresantes (Gaskell R. M., Dawson S., 2006); y los que tienen calicivirus lo hacen de forma continua (Coyne K. P. y cols., 2006).

Virus de la leucemia felina

La leucemia felina es una enfermedad de distribución mundial y su prevalencia viene determinada por la densidad de población felina, existiendo diferencias geográficas muy marcadas con respecto a ella. Estudios realizados en el área de Madrid cifraron dicha prevalencia en un 10-20%, coincidiendo con los resultados obtenidos en otros países europeos como Italia, Francia, Canadá o Alemania (Unzeta B., 2015).

Está causada por un retrovirus que se integra en el genoma del hospedador. Existen diferentes subtipos (A, B, C y T) con diferentes cuadros clínicos también, pero solo el A tiene capacidad infectiva, razón por la que sólo existen vacunas frente a este subtipo (Palmero M. L., Carballés V., 2010).

Desde el descubrimiento de la enfermedad en 1964, se han desarrollado multitud de técnicas para detectarla y de vacunas para proteger de la enfermedad (Levy J. K., Crawford P. C., 2006). En el caso de las vacunas, ya en 1975 se creó una vacuna experimental con células linfoblásticas vivas de la línea FL74 que provocaba el desarrollo de anticuerpos contra un antígeno de membrana celular asociado a coronavirus felino. Estas células vivas producían una leucemia felina con muy baja infectividad, pero alta inmunogenicidad. Posteriormente se descubrió que dichas células también eran eficaces previa inactivación con formaldehído (Jarrett W. y cols., 1975). Estudios siguientes demostraron que la proporción de gatos expuestos a FeLV que se volvían virémicos podía reducirse mediante la vacunación con este virus entero inactivado derivado de células FL74 (Pedersen N. C. y cols., 1979). Por último, en 1985, se creó una vacuna mejorada que contenía la subunidad gp70/85 vírica en complejos inmunoestimulantes y que protegía al 100% de los gatos de la viremia posterior a la exposición del virus (Osterhaus A., 1985).

Las vacunas FeLV han seguido avanzando en los últimos años con tres principales familias de vacunas disponibles comercialmente: vacunas clásicas de virus inactivados; vacunas de subunidades basadas en glicoproteína (gp70) de envoltura sintetizada por bacterias (Marciani y cols., 1991); y vacunas con un vector vivo, el virus de viruela del canario (*Canarypox*) recombinante diseñado para expresar genes de FeLV (Tartaglia y cols., 1993).

En relación a la patogenia de la enfermedad, el contagio ocurre por contacto directo con un gato infectado, principalmente por la saliva, y los individuos jóvenes son

especialmente susceptibles. Los signos más comunes son la supresión inmune, la anemia y el linfoma, mientras que otros signos menos frecuentes incluyen enfermedad inmunomediada, enteritis crónica, trastornos reproductivos y, finalmente, neuropatías periféricas. La mayoría de los gatos con viremia persistente mueren en dos o tres años (Lutz H. y cols., 2009).

Virus de la rabia

La rabia es una enfermedad de gran importancia por ser capaz de infectar a todos los mamíferos, con diferencias en la susceptibilidad de cada uno. Está producida por un virus de la familia rhabdoviridae (Frymus T. y cols., 2009). Este virus se transmite a través de la saliva, mediante la mordedura de un animal infectado por el virus, o a través de una herida en la piel. Los signos clínicos pueden corresponder al periodo de incubación, a la forma “furiosa” (hiperexcitabilidad) o a la forma “muda” (parálisis) (Palmero M. L., Carballés V., 2010).

Los gatos son más resistentes que los perros a algunas cepas del virus de la rabia, hecho relacionado, en algunos casos, con la edad del animal. En algunos sitios donde la rabia está controlada exclusivamente con vacunas para perros, el gato puede llegar a ser el reservorio más importante de rabia (Day M. J., y cols. 2016).

Es la causa de una de las enfermedades más antigua y más temida de los humanos y de los animales y ya fue descrita en Egipto antes del 2300 a.C. y también en la antigua Grecia por Aristóteles. En 1885, antes de que se comprendiera la naturaleza de los virus, Louis Pasteur ya desarrolló, probó y aplicó una vacuna contra la rabia, abriendo así la era moderna de prevención de enfermedades infecciosas mediante la vacunación (Frymus T. y cols., 2009).

A partir de aquí, se publicaron estudios de numerosas vacunas, aunque las más usadas en gatos fueron las vacunas LEP (*The Low Egg Passage*) y HEP (*The High Egg Passage*), ambas conseguidas mediante pases y adaptación del virus a embriones de pollo y pato; y las vacunas ERA (Evelyn Rokitniki Abelseth) de virus vivo modificado, adaptada a cultivos de células de riñón de hámster, perro y cerdo (Walker V. C., 1969). Posteriormente, empezaron a comercializarse vacunas combinadas con panleucopenia (Brun A., 1979a), vacunas inactivadas (Kihm U. y cols., 1982) y vacunas recombinantes de administración oral para animales salvajes (Brochier B. y cols., 1990). A principios de 1980, varios gatos vacunados con vacunas de virus de rabia atenuada HEP

desarrollaron rabia (Bellinger D. A. y cols., 1983). Más adelante, en 1999, se desarrolló una vacuna con un vector de ADN plasmídico que codifica la glicoproteína G del virus de la rabia, provocando una respuesta inmunitaria muy fuerte (Osorio J. E. y cols., 1999).

Hoy en día, la rabia canina y felina se controla principalmente por el uso de vacunas inactivadas. Sin embargo, en gatos se aplica preferentemente una vacuna de rabia recombinante que utiliza como vector el virus *canarypox*, que expresa la proteína G del virus rabia, ya que no provoca inflamación en el sitio de inyección a diferencia de las vacunas de rabia con adyuvante (Poulet H. y cols., 2007).

Actualmente, la enfermedad ocurre en todo el mundo con ciertas excepciones ya que grandes regiones de Europa han quedado libres de la rabia terrestre (no transmitida por los murciélagos) como resultado de los programas de vacunación de vida silvestre (Frymus T. y cols., 2009). La situación de la rabia y los reglamentos existentes sobre ella se actualizan continuamente en los sitios web de la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Peritonitis infecciosa felina (PIF)

Se trata de una compleja enfermedad producida por un coronavirus felino (FCoV) descrito por primera vez en 1960. La infección por FCoV es muy frecuente en gatos de todo el mundo, llegando a ser seropositivos hasta el 80-90% de los que viven en comunidades felinas y hasta un 50% de los que viven solos, pero solo el 5-10% desarrolla signos clínicos (Palmero M. L., Carballés V., 2010). El FCoV es transmitido por vía fecal-oral y solo se ven afectados los felinos. Para que este virus produzca la enfermedad debe ocurrir una mutación que le permita replicarse en los macrófagos del gato. Prácticamente todos los gatos con PIF confirmado mueren de esta enfermedad (Foley J. E., 2006).

Los signos clínicos pueden clasificarse en las formas “húmeda” y “seca”, pero existe una considerable superposición entre las dos formas. La forma “húmeda” se caracteriza por la ascitis, ya sea torácica, pericárdica o abdominal. Sin embargo, la forma “seca” es un desafío diagnóstico debido a sus signos tan inespecíficos como son pirexia, anorexia y letargo; y el resto de signos dependerán de los órganos o tejidos implicados en la vasculitis y las lesiones piogranulomatosas (Addie D. y cols., 2009).

La primera vacuna se desarrolló y llegó a comercializarse en 1992 con una cepa sensible a la temperatura, variante de DF-2, aunque no se definió claramente su eficacia, sólo su seguridad (Reeves NC, Pollock RV y Thurber ET, 1992). No fue hasta 2004 que se publicaron estudios de una posible vacuna, esta vez atenuada y con delección de genes específicos, que inducía altos niveles de anticuerpos neutralizantes y una protección demostrada del 90% frente a la exposición al virus de serotipo II (Haijema BJ, Volders H y Rottier PJ, 2004).

Virus de la inmunodeficiencia felina (FIV)

Desde su aislamiento por Pedersen en 1986 (Pedersen N. C. y cols., 1987), los estudios serológicos realizados han demostrado que el FIV es endémico en poblaciones de gatos domésticos de todo el mundo, siendo muy variable entre las diferentes regiones. Así, se ha estimado su prevalencia en un 1 % y un 14 % en gatos sin signos clínicos y hasta en un 44 % en gatos enfermos. En poblaciones de gatos callejeros, la prevalencia total puede llegar a ser de un 30 % (Unzeta B., 2015). Las distintas cepas de FIV se clasifican en cinco subtipos filogenéticos (subtipos A-E), con seroprevalencias variables entre regiones, algunas de ellas superiores al 26%. La enfermedad cursa con una inmunodeficiencia originada por la replicación del virus en gran diversidad de células inmunes (Roukaerts I. D. y cols., 2015).

La enfermedad se caracteriza por un largo periodo de latencia clínica, durante el cual la función inmune se va deteriorando de forma progresiva. En última instancia, a esta enfermedad se unen infecciones secundarias, mielosupresión, tumores y enfermedades neurológicas (Hartmann K., 2006).

El modo de transmisión más común son las heridas por mordedura y los gatos infectados generalmente permanecen sin signos clínicos durante varios años e, incluso, algunos gatos nunca desarrollan la enfermedad. La mayoría de los signos clínicos son consecuencia de la inmunodeficiencia y de la infección secundaria y pueden desarrollarse una gingivostomatitis crónica, rinitis crónica, linfadenopatía, pérdida de peso y glomerulonefritis inmunomediada (Hosie M. J. y cols., 2009).

Entre 1991 y 1996, se hicieron numerosos estudios con diferentes enfoques sobre una vacuna para el FIV: con células infectadas fijadas, con el virus completo inactivo, de subunidades y recombinantes. De ellas, solo las dos primeras conferían protección y solo contra el virus homólogo. En 1997, se consiguió conferir protección a gatos libres

del patógeno contra los subtipos A y D del virus (*in vitro*), con una vacuna de células inactivadas infectadas con ambos subtipos. Sin embargo, esta no se probó contra subtipos distintos (Hohdatsu T. y cols., 1997).

En 2002, después de realizarse estudios *in vivo* para comprobar la seguridad y eficacia de la vacuna contra cepas heterólogas, se comercializó la vacuna de células infectadas con las cepas A y D inactivadas, llamada Fel-O-Vax® (Uhl E. W. y cols., 2002).

Clamidiasis

La clamidiasis es una enfermedad provocada por las clamidias, que son bacterias gramnegativas intracelulares obligadas del género *Chlamydomphila*. La especie *Chlamydomphila felis*, antes denominada *Chlamydomphila psittaci*, variedad *felis*, es la que predominantemente afecta al gato (Palmero M. L., Carballés V., 2010). Estas bacterias causan una conjuntivitis aguda que cronifica y también pueden provocar neumonía, siendo su potencial zoonótico bajo. El antibiótico de elección para tratar estas infecciones es la doxiciclina que, generalmente, permite controlar la sintomatología (Sykes J. E., 2005).

La prevalencia de gatos infectados con *C. felis* es muy variable entre zonas geográficas, siendo de un 14,7% en Reino Unido, 20,0% en Italia, 11,5% en Suiza, 15,3% en Suecia y 4,6% en EE. UU. (Ohya K. y cols., 2008).

En 1980 se publicó un estudio comparando la eficacia de una vacuna viva atenuada y una inactivada y demostrándose una mayor eficacia de la primera (Shewen P. E. y cols., 1980). Más adelante, en 1987, un estudio demostró que la vacunación disminuye los signos clínicos pero sigue existiendo infección y diseminación al medio y por tanto que no se trataba de una vacuna esterilizante (Wills J. M. y cols., 1987).

Actualmente, las vacunas para *C. felis* siguen sin prevenir la infección por completo y no permiten distinguir con certeza, utilizandolas pruebas serológicas convencionales, entre gatos que están vacunados y gatos que están infectados, ya que en ambos casos se producen anticuerpos como respuesta (Ohya K. y cols., 2008).

4.6. DIRECTRICES DE VACUNACIÓN EN EL GATO

4.6.1. Consideraciones generales

Existe una serie de recomendaciones generales sobre la aplicación de las vacunas (Tabla 3) que todo clínico debe conocer y seguir puesto que una conservación, manipulación o administración inadecuada puede provocar el fallo de la estimulación inmune esperada.

Tabla 3: Precauciones en el manejo de la vacuna (Day M. J. y cols., 2016).

Las vacunas tienen una temperatura de almacenamiento óptima que es por lo general entre 2-8°C. No deben ser congeladas y se debe controlar regularmente la temperatura del frigorífico. Bajo ninguna circunstancia debe romperse la " cadena de frío ".
Las vacunas liofilizadas deben reconstituirse inmediatamente antes de su uso con el diluyente apropiado o vacuna líquida dada simultáneamente (según las recomendaciones del fabricante). Algunos componentes de la vacuna (por ejemplo, CDV, FHV-1) son particularmente lábiles en este sentido y, por tanto, estas vacunas pueden no inducir una inmunidad adecuada si no son reconstituidas justo antes de su uso.
Las vacunas sólo deben mezclarse juntas en la misma jeringa si esto se especifica como aceptable en la ficha técnica del fabricante.
Los sitios de inyección de la vacuna no deben ser esterilizados con alcohol u otro desinfectante ya que esto puede inactivar las vacunas infecciosas (MLV).
Las vacunas no deben estar caducadas y se debe tomar nota de números de lote, componentes y sitio de inyección en el registro médico del animal.

Las pautas de vacunación de los animales domésticos dependen en gran medida de las condiciones de su lugar de residencia. Por ello, las directrices de vacunación deben ser seguidas bajo el criterio del veterinario y siempre en función de las características de cada animal (Day M. J. y cols., 2016).

De modo general, y en función de la necesidad de su administración, las vacunas pueden clasificarse en “esenciales”, “no esenciales” y “no recomendadas”. Las vacunas “esenciales” son aquellas que, independientemente de las circunstancias o ubicación geográfica, se deben aplicar a todos los gatos. Estas vacunas protegen a los animales de enfermedades graves, potencialmente mortales y con distribución mundial. Entre ellas se encuentran las que protegen contra la FPV, FHV -1 y FCV y, en países con riesgo alto como España, el virus de la rabia también estaría incluido (Horzinek M. C. y Thiry

E., 2009; Scherk M. A. y cols., 2013; Day M. J. y cols., 2016). Las vacunas “no esenciales” (opcionales) son aquellas que deberían administrarse solo a los gatos que estén en riesgo de exposición al agente, ya sea por su forma de vida o por la prevalencia de la enfermedad en diferentes zonas geográficas. Estas vacunas son las que protegen contra el FeLV, FIV, *Clamydophila felis* y *Bordetella bronchiseptica*. Por último, las vacunas “no recomendadas” son aquellas en las que no existe evidencia científica suficiente de su eficacia o seguridad para justificar su uso, como ha sido anteriormente el caso de la vacuna contra el PIF (Day M. J. y cols., 2016).

Vacunación de gatitos y refuerzo vacunal

Una práctica común es vacunar a la madre antes de la cubrición para proporcionar a la descendencia inmunidad pasiva (materna) a través de los MDA del calostro principalmente, y de la leche en menor medida (Horzinek M. C., Thiry E., 2009). En la mayoría de los gatitos, estos anticuerpos han desaparecido en torno a la semana catorce de vida, aunque en algunos no lo hacen hasta la semana diecisiete o incluso veinte (Digangi B. A. y cols., 2012). Sin embargo, sin pruebas serológicas, es imposible determinar si aún persisten o no en el animal. Por tanto, para reducir la ventana de desprotección al máximo, se debe iniciar la vacunación entre las seis y las ocho semanas de edad y repetir la vacunación dejando entre dos y cuatro semanas de espacio, hasta las dieciséis semanas de vida (Day M. J. y cols., 2016). Respecto a lo comentado, se debe tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, las MLV son más efectivas para inmunizar cuando es probable que aún haya MDA (Digangi B. A. y cols., 2012).

Estas vacunas repetidas en el primer año de vida del animal, no constituyen pues refuerzos, sino intentos de inducir una respuesta inmune primaria al inyectar el virus atenuado en un intervalo de tiempo, en el que presumiblemente han desaparecido ya los anticuerpos maternos neutralizantes (Horzinek M. C. y Thiry E., 2009).

Finalmente, para completar la vacunación de gatitos se utiliza la vacuna, ya sí, "de refuerzo" (*Booster vaccination*) que, tradicionalmente, se les administra a los doce meses de edad. Sin embargo, teniendo en cuenta que el objetivo principal de esta vacuna es desarrollar una respuesta inmune protectora en un gato que pueda no haber respondido a ninguna de las tres vacunas de la serie inicial, se recomienda actualmente aplicar esta vacuna de refuerzo entre las 26 y las 52 semanas de edad (Day M. J. y cols., 2016)

Revacunación de gatos adultos

Existen dos razones por las que se debe evitar vacunar más de lo estrictamente necesario: una de ellas es la DOI y la otra son las reacciones adversas que puede provocar. Según estudios realizados, la DOI frente a una vacuna inactivada adyuvantada frente a FPV es de 7,5 años (Scott F. W. y Geissinger C. M., 1999) y de tres años tanto para el caso del FHV como del FCV (Jas D. y cols., 2015) Así, para un gato de 'bajo riesgo', entendiéndose por esto un gato solitario, de interior y que no visita una guardería, se aconseja revacunar las vacunas esenciales a intervalos de tres o más años. Por el contrario, para los gatos 'de alto riesgo', que visitan regularmente una guardería o que viven en un hogar de varios gatos con acceso al interior/exterior, el veterinario debería considerar la administración de la vacuna FPV cada tres años, y de las vacunas contra FCV y FHV-1 anualmente, con su aplicación programada para poco tiempo antes de una visita anual regular a una guardería (Day M. J. y cols., 2016).

En el caso de un gato adulto adoptado o gatito de más de 16 semanas de edad, con historia de vacunaciones desconocida, sólo requeriría una dosis de la vacuna MLV frente a FPV, que resultará más rápida que una inactivada, y dos dosis de la vacuna MLV frente a FHV-1/FCV con 2-4 semanas de diferencia para establecer una respuesta inmune adecuada (Hosie M. J. y cols., 2015).

4.6.2. Pautas específicas de vacunación

En las Tablas 4A y 4B, se muestran las directrices a seguir para las vacunas esenciales y no esenciales en los gatos. Estas tablas aúnan los criterios y recomendaciones de las asociaciones y organizaciones más importantes en este ámbito: *Advisory Board on Cat Diseases* (ABCD), *American Association of Feline Practitioners* (AAFP) y *World Small Animal Association* (WSAVA) (Scherk M. A. y cols., 2013; Hosie M. J. y cols., 2015; Day M. J. y cols., 2016).

Tabla 4A. Directrices de vacunación felina.

Tabla 4A. Directrices de vacunación felina.				
Vacuna y tipos	Vacuna inicial del gatito	Vacunación inicial para adultos	Revacunación	Comentarios y recomendaciones
FPV - MLV - inactivada	Comenzar a las 6-9 (no menos de 4) semanas de edad. Luego cada 2-4 semanas hasta las 16-20 semanas.	Dos dosis separadas por 2-4 semanas. Pero una dosis MLV es protectora.	Revacunación a los 6 meses de edad; luego cada 3 años, sea de alto o bajo riesgo.	Esencial. Las hembras deberían vacunarse antes de la preñez. Las vacunas MLV no deberían usarse en gatos infectados con FeLV y/o FIV, ni en preñadas.
Herpesvirus felino-1 - MLV - inactivada	Igual que FPV.	Dos dosis separadas por 2-4 semanas.	Igual que FPV, pero se revacuna anualmente a gatos con alto riesgo.	Esenciales. Ocasionalmente se observan signos respiratorios leves luego de la administración intranasal, aerolización o derrame del sitio de inyección parenteral de una vacuna MLV. Ocasionalmente se reporta una poliartritis transitoria en vacunas FCV.
Calicivirus felino - MLV - inactivada				
Rabia - inactivadas - recombinante vectorizada	Dosis única mínimo a las 12 semanas de edad y revacunar 1 año después.	Dosis única y revacunar 1 año después.	Revacunación de acuerdo con la ley (anualmente) o con la DOI.	Esencial en áreas donde la enfermedad es endémica.
FeLV -recombinante vectorizada - inactivada - subunidades	1ª dosis mínimo a las 8 semanas de edad; 2ª dosis a las 3-4 semanas.	Dos dosis separadas por 3-4 semanas.	Una dosis 1 año después de la serie inicial, luego según la DOI (2-3 años).	No esencial. Sólo se deberían vacunar gatos negativos para FeLV.

Tabla 4B: Directrices de vacunación felina (continuación).

Vacuna y tipos	Vacuna inicial del gatito	Vacunación inicial para adultos	Recomendación sobre revacunación	Comentarios y recomendaciones
Virus de la inmunodeficiencia felina - inactivada	Dosis inicial mínimo a las 8 semanas de edad; las dos siguientes a un intervalo de 2-3 semanas.	Tres dosis , una cada 2-3 semanas.	Una única dosis administrada 1 año después de la última dosis de la serie inicial, luego anualmente en gatos con riesgo constante de exposición.	No esencial. La vacunación induce la producción de anticuerpos indistinguibles de los inducidos por la infección con FIV usando los kits de diagnóstico habituales, pero hay ciertas pruebas serológicas discriminatorias y PCR.
<i>Chlamydia felis</i> - MLV - inactivada	Dosis inicial mínimo a las 9 semanas de edad; la 2ª dosis 2-4 semanas más tarde.	Dos dosis separadas por 2-4 semanas.	Se indica el refuerzo anual en gatos con riesgo sostenido de exposición.	No esencial. Indicado para animales que viven en ambiente con muchos gatos donde haya antecedentes de infección.
<i>Bordetella bronchiseptica</i> - MLV	Dosis única IN mínimo con 4 semanas de edad.	Dosis única IN.	Se indica el refuerzo anual en gatos de alto riesgo.	No esencial. No usar en gatos de <4 semanas.
Peritonitis infecciosa felina - MLV	1ª dosis mínimo a las 16 semanas de edad; 2ª dosis a las 3-4 semanas.	Dos dosis separadas por 3-4 semanas.	El fabricante recomienda el refuerzo anual.	No esencial. Sólo los gatos seronegativos para FCoV pueden desarrollar protección.

4.7. ACTUALIZACIÓN DE LAS VACUNAS PARA LA ESPECIE FELINA

Vacuna antirrábica

Actualmente existen comercializadas en España ocho vacunas frente a la rabia en gatos: seis son inactivadas con diferentes cepas (Flury LEP, G52, Pasteur RIV, Pasteur VP-13, SAD Vnukovo-32 y VP-12), otra es de la cepa VP-12 combinada con el resto de vacunas esenciales y, la última, es una vacuna recombinante con vector vivo *canarypox* (VCP65). Todas menos la recombinante llevan un adyuvante en su composición. Con respecto a sus DOI y sus implicaciones en la revacunación de los animales, las cepas G52, Pasteur RIV y la recombinante tienen una DOI de tres años, las cepas VP-12 y VP-13 de un año; la cepa SAD Vnukovo-32 de dos años y, por último, la cepa Flury LEP de cuatro años (CIMA vet., 2018).

Todas estas vacunas tienen una eficacia demostrada y son seguras (Frymus T. y cols., 2009), sin existir diferencias estadísticas significativas en los estudios realizados sobre dicha eficacia (Nokireki T. y cols., 2017). Los títulos de anticuerpos generalmente alcanzan niveles protectores cuatro semanas después de la vacunación (Day M. J. y cols., 2016). Se ha aceptado internacionalmente un título de anticuerpos de 0,5 UI/ml como suficiente para neutralizar al virus y, por tanto, para conseguir inmunidad esterilizante. Aunque en gatos hay menos riesgo de no alcanzar este título que en perros, este riesgo es el mismo si los gatos tienen menos de un año, o si hace menos de seis meses que se vacunaron. Además, las vacunas basadas en el virus de la rabia ofrecen protección cruzada contra otros *lyssavirus* estrechamente relacionados con el virus de la rabia (Nokireki T. y cols., 2017).

España tiene como esencial la vacuna contra la rabia porque estudios realizados en la Unión Europea (UE) y, especialmente en España, demuestran que, debido a la importación de perros, la principal ruta de entrada de rabia a Europa es Marruecos (Napp S. y cols., 2010). Por esto, en la UE, la vacunación antirrábica es obligatoria en los gatos para el transporte entre países, ya sean pertenecientes o no a la UE, según el Reglamento nº 998/2003 (BOE, 2018). Sin embargo, a pesar del riesgo relativamente alto de entrada del virus, la vacunación contra la rabia a los gatos es obligatoria sólo en algunas comunidades autónomas de España. De tal forma que, por ejemplo en Extremadura, según el Decreto 207/2014 de 2 de septiembre, sobre “vigilancia y control de la rabia en la Comunidad Autónoma de Extremadura”, es “voluntaria y

recomendable la vacunación antirrábica en gatos a partir de los tres meses de edad”, pudiendo cambiar a obligatorio por la situación sanitaria y los riesgos epidemiológicos (DOE, 2018). Por el contrario, en la Comunidad Autónoma de Andalucía, según la Orden de 19 de abril de 2010, la vacunación frente a la rabia en gatos es obligatoria a partir de los tres meses de edad, así como la revacunación a los treinta días y, a partir de ahí, anualmente (BOJA, 2018).

Panleucopenia felina

Está plenamente demostrado que las vacunas contra panleucopenia protegen contra la infección del virus (Chalmers W. S. y cols., 1999).

En España existen comercializadas actualmente vacunas que contienen parvovirus felino atenuado (avirulento) de las cepas LR-72, Snow Leopard, MW-1, G2620A y PLI-IV y, además, una vacuna combinada con la cepa CU4 inactivada adyuvantada (CIMA Vet., 2018).

Si la vacuna no está bloqueada por los MDA, la inmunidad frente a este virus con vacunas MLV puede desarrollarse incluso solo tres días después de su administración (Brun A. y cols., 1979b).

Enfermedad respiratoria felina: herpesvirus felino-1

Las vacunas actualmente disponibles para FHV-1 no pueden proteger por completo de la infección y la latencia del virus de forma crónica (Nelli R. K. y cols., 2016), aunque sí se ha demostrado que la administración parenteral tanto de la vacuna inactivada como de la vacuna atenuada puede disminuir los signos clínicos de la enfermedad siete días después de la vacunación (Summers S. C. y cols., 2017).

Las vacunas comercializadas actualmente en España son de la cepa F2 y la cepa VRFm atenuadas y de las cepas 605, 431 y G1 inactivadas; algunas en su composición incorporan adyuvante y todas se comercializan combinadas frente a otras enfermedades (CIMA Vet., 2018).

En cuanto a la inmunidad cruzada y su eficacia, la variación de la cepa de campo no hace diferir la protección proporcionada por la vacunación (Thiry E. y cols., 2009). Pero si hay que tener en cuenta que, según un estudio, vacunar con una vacuna intranasal y otra parenteral, ambas contra FHV-1, provoca que, posteriormente, los gatos tengan una enfermedad con signos clínicos menos graves y con menor ADN de FHV-1 faríngeo,

disminuyendo así la excreción al medio ambiente y el contagio a otros animales (Reagan K. L. y cols., 2014).

A efectos de la revacunación frente a FHV-1, un estudio realizado en 2015 sobre la vacuna combinada Purevax RCPCh FeLV que contiene, entre otros, herpesvirus atenuado (FHV F2 strain) y calicivirus inactivado (cepa 431 y G1), demuestra que la DOI puede ser hasta de tres años para ambos (Jas D. y cols., 2015). Se ha demostrado, además, que los niveles de anticuerpos para FHV-1 pueden llegar a incrementarse significativamente con la edad (Munks M. W. y cols., 2017).

Enfermedad respiratoria felina: calicivirus felino

Al igual que ocurría en el caso de herpesvirus, las vacunas contra calicivirus no evitan que los gatos se infecten y eliminen el virus al medio ambiente y, además, actualmente no existe una vacuna disponible que proteja con la misma eficacia contra todas las cepas de campo de FCV (Radford A. y cols., 2009).

Actualmente, existen comercializadas en España vacunas atenuadas de la cepa F9, e inactivadas de las cepas: 255, 431 y G1 (CIMA Vet, 2018).

Según un estudio llevado a cabo por Afonso y colaboradores en 2017, los anticuerpos generados para la cepa FCV-F9 permanecen con amplia reactividad cruzada frente a las cepas contemporáneas aisladas en Reino Unido, Suecia, Países Bajos, Alemania, Francia e Italia.

Otros estudios llevados a cabo, también recientemente, han analizado la inmunización vía IN con una partícula de FCV completa inactivada, que protege a los gatos de la exposición con la cepa homóloga del virus y acorta el período de excreción de la cepa heteróloga (Sato H. y cols., 2017). Además, se ha descubierto una cepa avirulenta, FCV 21, ampliamente protectora contra aislados de FCV emergentes, incluye protección completa frente a un FCV altamente virulento (Rong S. y cols., 2014).

Ocasionalmente se observan signos respiratorios leves luego de la administración IN o aerolización o derrame del sitio de inyección parenteral de una vacuna MLV y, también de manera ocasional, se ha descrito el desarrollo de una poliartritis transitoria después de la vacunación con FCV (Day M. J. y cols., 2016).

Leucemia felina

La vacunación contra el virus de la leucemia felina (FeLV) es también a menudo un punto de debate entre los expertos. Todas las directrices actuales consideran la FeLV como vacuna no esencial (WSAVA, ABCD, AAFP), pero también se especifica que su uso debe ser determinado por el riesgo de exposición del gato en función del estilo de vida y la prevalencia de la infección en el entorno local (Lutz H. y cols., 2009; Scherk y cols., 2013; Day M. J. y cols., 2016).

En las áreas geográficas en las que la infección por FeLV sigue siendo frecuente (como en España), cualquier gato de edad inferior a 1 año y con un estilo de vida al aire libre debe recibir vacunación contra esta enfermedad. Además, sólo gatos FeLV-negativos deben ser vacunados (Day M. J. y cols., 2016).

Las vacunas frente a FeLV han avanzado en los últimos años existiendo principalmente cuatro familias de vacunas: vacunas clásicas de virus inactivados de las cepas 61E y Kawakami-Theilen (CIMA Vet., 2018); vacunas de subunidades basadas en glicoproteína (gp70) de envoltura producida por bacterias (Marciani y cols., 1991); un virus *canarypox* recombinante vivo diseñado para expresar genes *env/gag* de FeLV (Tartaglia y cols., 1993) con la cepa vCP97 y, finalmente, el antígeno purificado p45 de la envuelta del FeLV. Todos excepto la glicoproteína gp70 están comercializados en España (CIMA Vet., 2018).

En un estudio realizado en 2015 por Patel M. y cols., la vacuna FeLV completa inactivada (Nobivac® FeLV) fue más efectiva a título de estimulación de la inmunidad que la vacuna recombinante FeLV con vector virus *canarypox* (Purevax® FeLV). Existen dos estudios más que apoyan que las vacunas inactivadas son más eficaces que la vacuna recombinante con vector virus *canarypox*. Uno es el realizado en 2014 por Stuke K. y cols. que la compara con una vacuna inactivada y además con la proteína gp70 (Versifel® FeLV); y otro de 2017 de Almeras T. y cols que la compara con una vacuna con antígeno purificado p45. Sin embargo, Grosenbaugh D. A. y cols., en un estudio realizado en 2017, concluyen que todas las vacunas (Nobivac® y Versifel® inactivadas y Purevax® recombinante) tienen un grado de protección muy similar, sin diferencias significativas. Grosenbaugh D. A. atribuye los resultados de los dos estudios anteriores al modo de exposición al virus, en condiciones de laboratorio inadecuadas que favorecerían la respuesta humoral frente a la celular, y argumenta que existen estudios

anteriores a estos dos citados que apoyan sus resultados. En la publicación hecha por Hofmann-Lehmann R. y cols., en 2015, comentando el estudio de Stuke K. y cols. antes mencionado, se vuelven a explicar todas las razones por las que el estudio no se hizo en las condiciones adecuadas.

Sin embargo, las vacunas no proporcionan una inmunidad esterilizante dado que, aunque protegen a los gatos de la antigenemia y de los signos clínicos no previenen la integración proviral y la replicación viral mínima (Hofmann-Lehmann R. y cols., 2007).

Existe cierta variabilidad con respecto al DOI de las vacunas frente al FeLV y, por tanto, en cuanto a la periodicidad de su revacunación. La vacunación con la vacuna inactivada Versifel FeLV proporciona una DOI de tres años después de la primera vacunación (Wilson S. y cols., 2012), mientras que una vacuna inactivada diferente (Novibac FeLV) proporciona una DOI de dos años (Jirjis F. F. y cols., 2010).

Virus de inmunodeficiencia felina

Actualmente en España no se comercializan vacunas contra esta enfermedad (CIMA Vet., 2018) ni tampoco en Europa, pero sí en EE. UU., Australia y Nueva Zelanda (Hosie M. J., 2009).

Experimentalmente, se ha conseguido protección frente a la infección por FIV en gatos usando virus inactivados o vacunas de células infectadas inactivadas, vacunas basadas en vector virus *canarypox* en combinación con células inactivadas y vacunas de ADN (Hosie M. J., 2009). Pero, la vacuna de células infectadas con las cepas A y D inactivadas, llamada Fel-O-Vax® FIV, es la primera vacuna comercial, para su uso en gatos domésticos contra los subtipos de FIV a nivel mundial (A-E) (Uhl E. W. y cols., 2002).

Recientemente se ha reconsiderado a la vacuna del FIV como “no esencial”, cuando en otras publicaciones de protocolos de vacunación había sido clasificada como “no recomendada”. Las bases para esa clasificación anterior fueron las siguientes (Day M. J. y cols., 2016):

- 1) Falta de datos sobre la protección cruzada entre el subtipo vacunal y los distintos subtipos y recombinantes de campo en las diferentes áreas geográficas.
- 2) Existencia de interferencia de la vacuna con las pruebas utilizadas para el diagnóstico de la infección

3) El hecho de que se trata de una vacuna con adyuvante que debe administrarse repetidamente (un curso primario de tres inyecciones y revacunación anual) a una especie susceptible al sarcoma en el sitio de inyección.

Actualmente existen ya pruebas serológicas discriminatorias y pruebas de PCR más seguras para el diagnóstico de la infección por FIV (Day M. J. y cols., 2016). Se ha demostrado, además, que un curso primario de vacunación contra FIV no interfiere con la prueba de anticuerpos FIV en gatos usando Witness o Anigen Rapid (métodos de centrifugación), siempre que la vacunación primaria no haya ocurrido en los 6 meses previos (Westman M. E. y cols., 2017).

La vacuna comercial inactivada con los subtipos A y D (Fel-O-Vax FIV®) tiene una tasa de protección solo del 56% en condiciones de campo en Australia y, por ello, es recomendable utilizar otras medidas para la protección contra la enfermedad (Westman M. E., y cols., 2016). En estudios de corta duración (37-41 semanas), esta vacuna y una vacuna prototipo compuesta únicamente del virus entero inactivado, han proporcionado tasas de protección combinadas del 100% contra el subtipo A (cepa Petaluma), del 89% contra el subtipo B (cepa FC1), del 61% contra el subtipo recombinante A / B (cepa bangston), del 62% contra el subtipo recombinante F / C (cepa NZ1), y del 40% contra el subtipo-A (cepa UK8), siendo las cepas con menos sensibilidad a los anticuerpos neutralizantes contra las que menos tasa de protección se ha conferido. Por otro lado, en estudios de larga duración (76-80 semanas) llevados a cabo, las vacunas proporcionaron una tasa de protección combinada de, al menos, un 46% contra las cepas menos sensibles a los anticuerpos neutralizantes de la vacuna y, curiosamente, fue más efectiva la vacuna prototipo contra las cepas con menor porcentaje de protección que la comercial, no correlacionándose esta diferencia con los anticuerpos neutralizantes existentes. Este estudio demuestra, por tanto, que no toda la protección que confiere la vacuna se debe a sus anticuerpos neutralizantes, sino también a la inmunidad celular (Coleman J. K. y cols., 2014).

Peritonitis infecciosa felina

En España, actualmente, existe una vacuna comercializada contra el PIF producida con el virus atenuado con la cepa DF2 (CIMA vet., 2018). Su función es la de inducir una respuesta inmune de la mucosa local a través de la inducción de IgA e inmunidad mediada por células (Addie D. y cols., 2009). Según los estudios de Postorino Reeves

N., en 1995, los gatos solo pueden beneficiarse de ella si han tenido un destete temprano para no haber estado expuestos a FCoV, dado que esta es ineficaz en gatos que ya han experimentado una infección de campo de FCoV. Al ser el FCoV un patógeno ubicuo y altamente contagioso es muy difícil conseguir esta seronegatividad a las 16 semanas.

Por otro lado, según un estudio publicado en 2014 por Bálint Á. y colaboradores, la eficacia de una vacuna recombinante contra el PIF es del 100% siempre y cuando los gatos no hayan estado con anterioridad expuestos al patógeno.

Chlamydia felis

En España actualmente, solo está comercializada una vacuna que contiene *Chlamydia felis* inactivada (cepa Cello) y es una vacuna combinada y adyuvantada (CIMA vet., 2018).

Las vacunas frente a la clamidiasis son efectivas para proteger contra la enfermedad, pero no contra la infección. Se debe considerar la vacunación para los gatos en riesgo de exposición a la infección, particularmente en ambientes donde haya muchos gatos, en los que hay antecedentes de infección por *Chlamydia* (Gruffydd-Jones T. y cols., 2009).

No se dispone de mucha información sobre la duración de la inmunidad, aunque existe cierta evidencia de que los gatos previamente infectados pueden volverse vulnerables a la reinfección después de un año. Por todo ello, es recomendable llevar a cabo refuerzos anuales en los gatos que están en riesgo continuo de exposición a la infección (Gruffydd-Jones T. y cols., 2009).

Bordetella bronchiseptica

No existe ninguna vacuna comercializada en España contra *Bordetella bronchiseptica* (CIMA vet., 2018). Por el contrario, en otros lugares de Europa se han comercializado vacunas vivas atenuadas intranasales, recomendándose refuerzos anuales. Estas vacunas tienen varias desventajas o existe una serie de precauciones a tener en cuenta cuando se utilizan (Egberink H. y cols., 2009):

- Nunca deben administrarse a gatos menores de 4 semanas.
- Provocan la eliminación de bacterias por parte del gato al medio con el riesgo que esto conlleva.
- No son eficaces si el gato ha recibido antibióticos.
- Pueden provocar signos clínicos leves de la enfermedad.

Al igual que en el caso de las vacunas frente a *Chlamydia felis*, estas vacunas solo se recomiendan en el caso de gatos que convivan con muchos gatos y que tengan antecedentes de la enfermedad (Egberink H. y cols., 2009).

4.8. EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA VACUNACIÓN

Los efectos adversos de las vacunas son infrecuentes, mientras que los beneficios de la vacunación superan con creces los riesgos en la mayoría de los casos. Los efectos adversos más comunes son la aparición de pirexia y letargia pocos días después de la vacunación, relacionados con el inicio de la respuesta inmune. Otro efecto adverso relativamente común, es una reacción de hipersensibilidad tipo I que se produce minutos después de la administración de la vacuna. Además, existen evidencias de que la vacunación puede inducir un periodo transitorio de inmunosupresión en algunos animales (Day M. J. y Schultz R. D., 2011). Pero el efecto adverso de la vacuna de mayor importancia en gatos es el sarcoma felino del sitio de inyección (FISS). Esta lesión fue descrita por primera vez en EEUU en 1989, para luego ser reconocida mundialmente. Se trata de un sarcoma, altamente maligno e invasivo, que se desarrolla en la piel, muy frecuentemente en el lugar de una inyección previa (Day M. J. y Schultz R. D., 2011). Las vacunas más frecuentemente asociadas al FISS han sido la de la FeLV y la de la rabia (Kass P. H. y cols., 1989).

Aunque la patogenia del FISS sigue sin demostrarse, la creencia actual es que una reacción inflamatoria crónica localizada inicia la transformación maligna de las células mesenquimales y que este proceso tiene una base genética (Day M. J. y cols., 2016).

Los estudios actuales, basados en una base epidemiológica más amplia que los anteriores, sugieren que el riesgo de sarcoma debido a la vacunación es en realidad bastante más bajo de 1 de cada 10.000 dosis de vacuna (Gobar G. M. y Kass P. H., 2002).

Desde que se descubriera, se han hecho distintas recomendaciones para evitar su desarrollo:

- Evitar, en la medida de lo posible, las vacunas multidosis (Kass P. H., 2018).
- Distribuir las vacunas en diferentes partes del cuerpo para favorecer, en caso de su desarrollo, la resección quirúrgica del sarcoma. Así, se recomienda que las vacunas

contra FPV, FHV-1 y FCV se administren debajo del codo derecho, las vacunas FeLV debajo de la rodilla izquierda y, por último, las vacunas contra la rabia debajo de la rodilla derecha (Scherk y cols., 2013). Estudios recientes indican que en la cola también se puede vacunar y que se obtiene en esta localización una buena respuesta serológica (Hendricks C. G. y cols., 2014).

- Usar vacunas con menos probabilidades de inducir inflamación local. Es decir, vacunas no adyuvantadas (Scherck M. A. y cols., 2013).

- Administrar las vacunas solamente a gatos con alto riesgo de exposición al agente (Kass P. H., 2018).

- La vacuna debe administrarse sin estar excesivamente fría, pero sin perder su eficacia, ya que se ha demostrado que a temperaturas muy bajas aumenta el riesgo de FISS (Kass P. H., 2003).

- Se recomienda que todas las vacunas parenterales sean administradas por vía subcutánea ya que la vacuna administrada por vía intramuscular no reduce el riesgo de formación de tumor y puede retrasar la detección de una masa (Scherck M. A. y cols., 2013).

En cuanto al uso de un tipo de vacuna frente a otro para reducir el riesgo de FISS, varios autores coinciden en que, en este momento, no hay información suficiente para hacer recomendaciones definitivas (Scherck M. A. y cols., 2013; Kass P. H., 2018). Esta decisión se basa en que los estudios existentes se refieren a la inflamación que se produce en el sitio de infección debido a las vacunas, pero no están realizados sobre la evolución de dicha inflamación a un tumor. Hay que tener en cuenta que tal conexión causal, entre la inflamación postvacunal y la formación de un tumor, permanece hasta nuestros días como una conjetura, especulación e hipótesis, y hasta que esa conexión pueda establecerse firmemente, tales investigaciones son cuestionables (Kass P. H., 2018).

Sí que existe un estudio que encuentra diferencias significativas entre el uso de vacunas recombinantes e inactivadas con el desarrollo de FISS, teniendo mayor riesgo de provocar este sarcoma las segundas. Pero también se demostró en dicho estudio que ninguna vacuna o inyección de compuestos de acción prolongada como por ejemplo glucocorticoides, estaba libre de riesgo de desarrollar FISS (Srivastav A. y cols., 2012).

5. REFLEXIÓN CRÍTICA

Para comenzar este apartado, se debe mencionar la amplitud del tema que se ha abordado en este trabajo. Conlleva una gran dificultad investigar y plasmar en el texto lo descrito sobre cada enfermedad y las vacunas existentes para ellas, además de sentar las bases fisiológicas de la inmunología, todo con la limitación de páginas que existe para los Trabajos de Fin de Grado. De esta forma, ha sido necesario restringir la amplitud de los primeros puntos, que podrían, claramente, haber sido de mayor extensión.

Es importante como reflexión, resaltar que se hace necesario modificar el protocolo de refuerzo vacunal al año de vida del animal y adelantar dicho refuerzo a los seis meses de edad, dado que un gato que, al vacunarse haya tenido interferencia con los MDA o que no haya respondido a la vacuna por cualquier otra razón, podría quedarse sin protección desde las 16 semanas hasta el año de vida o incluso más tiempo. Por otro lado, es de igual importancia aplicar los conocimientos adquiridos con respecto a la DOI de cada vacuna, de forma que evitemos el FISS y demás efectos adversos manteniendo, por supuesto, la misma eficacia vacunal.

Junto con estos avances en cuanto a la dinámica de la vacunación, es igualmente fundamental informar a los dueños y explicarles que, aunque cada vez haya que vacunar menos frecuentemente a nuestros animales, estos seguirán necesitando consultas de revisión, al menos anuales, para hacer un completo y adecuado programa de salud y prevención.

En cuanto a las vacunas específicamente, hay aún enfermedades para las que hay que recorrer un largo camino hasta encontrar la vacuna ideal, y hay otras en las que se está muy próximo a ello, como son la panleucopenia felina y la rabia. Las vacunas para estos dos procesos son estables, relativamente económicas, homogéneas, con almacenamiento de larga duración, proporcionan una respuesta inmune esterilizante, tienen una DOI larga y, finalmente, cuentan con una cantidad de efectos adversos asumible. Pero aún se puede aspirar a más y pretender, no sólo que existan estas vacunas eficaces, sino que lleguen a toda la población para intentar erradicar estas enfermedades.

En el caso de herpesvirus, actualmente adquiere notoria importancia vacunar con la vacuna intranasal y con la parenteral simultáneamente, de forma que se consiga esa

menor cantidad demostrada de virus latente, menor cantidad de signos clínicos y, con todo ello, menor posibilidad de contagio al medio.

Basándonos en los estudios actuales, existe aún duda de la eficacia de las vacunas FeLV recombinantes vectorizadas en el virus *canarypox*, siendo recomendable seguir utilizando el resto de vacunas que existen contra esta enfermedad.

En el caso del FIV, empiezan a ser similares los pros y los contras para el uso de la vacuna actual. Existen pruebas serológicas discriminatorias y, frente a algunos subtipos, la protección es muy alta por lo que, dependiendo de la zona geográfica (si existen estudios de prevalencia para dichos subtipos) podría disponerse de una vacuna muy eficaz, siendo en el peor de los casos la eficacia del 40%.

Finalmente, con la vacuna contra el PIF sigue existiendo la posibilidad de infectar a los gatitos con FCoV. A día de hoy, no existe otra medida para impedir dicha infección que el destete temprano y, aún así, sin que exista ninguna garantía de ello. De esta forma, la vacunación sólo sería posible si las pruebas de diagnóstico de FCoV fueran negativas.

6. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO

Teniendo en cuenta los objetivos de la vacunación, resultan de gran importancia los estudios sobre la prevalencia de las distintas enfermedades y, a partir de ellos, cumplir los siguientes objetivos:

- Vacunar solo cuando es realmente necesario.
- Vacunar con la cepa específica de la zona consiguiendo así mayor eficacia vacunal sobre todo en el caso del calicivirus.
- Disminuir la inversión necesaria para la vacunación de gatos callejeros, ya que se conocerían las zonas con mayor riesgo.

En el caso de la rabia, en España existe la imperiosa necesidad de cambiar la ley con respecto a esta enfermedad. En muchas comunidades autónomas como Extremadura, existe la obligatoriedad de vacunar a los perros y, sin embargo, se infravalora la importancia de los gatos, con acceso al exterior y a especies silvestres como riesgo epidemiológico. Esta circunstancia podría prevenirse con una ley de obligatoriedad de vacunación antirrábica para los gatos en toda España, además de una inversión en vacunas y un control poblacional para los gatos callejeros.

Al igual que con la rabia, y con respecto a la panleucopenia felina, se deberían vacunar todos los gatos, tanto domésticos como callejeros. Además, se deberían realizar más estudios de prevalencia para detectar las zonas de mayor riesgo y controlar así la diseminación de la enfermedad, así como implantar los refuerzos vacunales más distanciados en el tiempo (hasta 7 años).

Se ha llegado a la conclusión de que, a excepción de las vacunas contra la rabia y la panleucopenia, ninguna otra provoca una inmunidad esterilizante y, en algunos casos, su eficacia es cuestionable sobre todo dependiendo de la zona geográfica. Por todo ello, es evidente la necesidad de estudios de investigación sobre el desarrollo de mejores vacunas para esas otras enfermedades.

En el caso del calicivirus, tal y como se expresa en la publicación de Radford A. D. y colaboradores de 2006, la investigación de cara al desarrollo de sus vacunas incluye la ampliación de la reactividad cruzada de la inmunidad a virus de campo, especialmente las cepas muy virulentas recientemente desarrolladas, y la disminución/eliminación de la diseminación del virus en el campo por gatos vacunados. Para ello, continuando el trabajo de Afonso y cols. publicado el pasado año, habría que estudiar la reactividad cruzada de la vacuna que contiene la cepa FCV-F9 frente a las cepas contemporáneas que se aíslan en España.

Las vacunas frente a la leucemia felina aún tienen resultados muy diferentes entre publicaciones y algunas son de dudosa fiabilidad, por lo que habría que hacer estudios para tener mayor certeza de qué tipo de vacunas son más eficaces.

Finalmente, sería de interés continuar con el estudio sobre las vacunas por vía intranasal, que en calicivirus y herpesvirus provocan una inmunidad más robusta, y cuya eficacia aún está por investigar a fondo.

7. CONCLUSIONES

1.- Aunque se han realizado muchos avances en inmunología para el desarrollo de la vacunación, aún hay mucho trabajo por delante para comprender y controlar las claves de la lucha contra los patógenos. Temas sobre la inmunidad celular e incluso la inmunidad innata están descubriéndose actualmente como eficaces herramientas de lucha.

2.- La vacunación, unida a otras medidas preventivas de contención y control, son la mejor forma para erradicar las enfermedades infecciosas felinas, aunque aún es necesaria mucha investigación para conseguir una protección completa frente a ellas.

3.- Existen muchos factores a tener en cuenta para la efectividad de las vacunas y muchos de ellos dependen exclusivamente del control veterinario, por lo que hay que estudiar y actualizar los protocolos de vacunación regularmente.

4.-Cada vacuna y cada gato presentan unas características particulares que hacen obligatorio el individualizar los protocolos de vacunación para ajustarlo a las necesidades de cada población felina.

5.- Ante la imposibilidad de demostrar la relación directa entre el FISS y un tipo específico de vacuna, solo cabe utilizar las medidas de prevención establecidas para evitar su desarrollo.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAFP (2018). Feline Vaccination Advisory Panel Report. <https://www.catvets.com/guidelines/practice-guidelines/feline-vaccination-guidelines>
Último acceso: 01/10/2018.
- ABCD (2018). European Advisory Board Cat Diseases. <http://www.abcdcatsvets.org/>. Último acceso: 16/09/18.
- Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Hosie M. J., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M. G., Radford A. D., Thiry E., Truyen U., Horzinek M. C. (2009). Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 11:594-604.
- Afonso M. M., Pinchbeck G. L., Smith S. L., Daly J. M., Gaskell R. M., Dawson S., Radford A. D. (2017). A multi-national European cross-sectional study of feline calicivirus epidemiology, diversity and vaccine cross-reactivity. *Vaccine.* 35:2753-2760.
- Ahmed S. A. y Schurig G. G. (2009a). Antígenos e inmunidad. En: Cunningham, J. G., Klein, B. G. (2009). *Textbook of veterinary physiology.* 4th Ed. Elsevier. Pp 652-661.
- Ahmed S. A. y Schurig G. G. (2009b). Respuesta inmune específica: inmunidad adquirida. En: Cunningham, J. G., Klein, B. G. (2009). *Textbook of veterinary physiology.* 4th Ed. Elsevier. Pp 661-669.
- Allison A. B., Parrish C. R. (2014). Parvoviruses of carnivores: their transmission and the variation of viral host range. En: Johnson N. *The role of animals in emerging viral diseases, 2014.* Ed. Elsevier. Pp 39-61.
- Almeras T., Schreiber P., Fournel S., Martin V., Nicolas C. S., Fontaine C., Lesbros C., Gueguen S. (2017). Comparative efficacy of the Leucofeligen™ FeLV/RCP and Purevax™ RCP FeLV vaccines against infection with circulating feline Calicivirus. *BMC Vet Res.* 13:300.
- Bálint Á., Farsang A., Szeredi L., Zádori Z., Belák S. (2014). Recombinant feline coronaviruses as vaccine candidates confer protection in SPF but not in conventional cats. *Vet Microbiol.* 169:154-162.
- Bellinger D. A., Chang J., Bunn T. O., Pick J. R., Murphy M., Rahija R. (1983). Rabies induced in a cat by high-egg-passage Flury strain vaccine. *J Am Vet Med Assoc.* 183:997-998.
- Bittle J. L., Rubic W. J. (1975). Immunogenic and protective effects of the F-2 strain of feline viral rhinotracheitis virus. *Am J Vet Res.* 36:89-91.

- Blancou J., Artois M., Brochier B., Thomas I., Pastoret P. P., Desmettre P., Languet B., Kiény M. P. (1989). Safety and efficacy of an antirabies vaccine consisting of recombinant vaccinia-rabies virus administered orally to the fox, dog and cat. *Ann Rech Vet.* 20:195-204.
- BOE (2018). Boletín Oficial del Estado. <https://www.boe.es/> Último acceso: 04/09/2018.
- BOJA (2018). Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. <http://www.juntadeandalucia.es/boja>. Último acceso: 04/09/2018.
- Brochier B., Thomas I., Bauduin B., Leveau T., Pastoret P. P., Languet B., Chappuis G., Desmettre P., Blancou J., Artois M. (1990). Use of a vaccinia-rabies recombinant virus for the oral vaccination of foxes against rabies. *Vaccine.* 8:101-104.
- Brun A., Chappuis G., Precausta P., Soulebot J. P., Terré J. (1979a). Combined vaccination of cats against panleucopenia and rabies. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1:193-196.
- Brun A., Chappuis G., Précausta P., Terré J. (1979b). Immunisation against panleukopenia: early development of immunity. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1:335-339.
- Cerón J. Trastornos inmunológicos. (2016). En: Cerón J., Fernández M. J., García C., Hervera M., Martí S., Pérez D., Pérez C., Santamarina G. (2016). Manual clínico de medicina interna en pequeños animales I. Improve international. ESVPS. Ed. 5mPublishing. Pp 324-335.
- Chalmers W. S., Truyen U., Greenwood N. M., Baxendale W. (1999). Efficacy of feline panleucopenia vaccine to prevent infection with an isolate of CPV2b obtained from a cat. *Vet Microbiol.* 69:41-45.
- CIMA Vet (2018). Centro de Información online de Medicamentos Veterinarios de la AEMPS. <https://cimavet.aemps.es/cimavet/medicamentos.do>. Último acceso: 26-06-2018.
- Coleman J. K., Pu R., Martin M. M., Noon-Song E. N., Zwijnenberg R., Yamamoto J. K. (2014). Feline immunodeficiency virus (FIV) vaccine efficacy and FIV neutralizing antibodies. *Vaccine.* 32:746-754.
- Coyne K. P., Dawson S., Radford A. D., Cripps P. J., Porter C. J., McCracken C. M., Gaskell R. M. (2006). Long-term analysis of feline calicivirus prevalence and viral shedding patterns in naturally infected colonies of domestic cats. *Vet Microbiol.* 118:12-25.
- Csiza C. K., Scott F. W., De Lahunta A., Gillespie J. H. (1971). Pathogenesis of feline panleukopenia virus in susceptible newborn kittens. I. Clinical Signs, Hematology, Serology, and Virology. *Infect Immun.* 3:833-837.

- Day M. J. (2008). Basic immunology. En: Day M. J. Clinical immunology of the dog and cat. 2nd Ed. Manson Publishing. Pp 11-59.
- Day M. J., Horzinek M. C., Schultz R. D., Squires R.A (2016). WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. J Small Anim Pract. 57:E1-E45.
- Day M. J., Schultz R. D. (2011). Veterinary immunology. Principles and practice. Ed. Manson Publishing.
- Digangi B. A., Levy J. K., Griffin B., Reese M. J., Dingman P. A., Tucker S. J., Dubovi E. J. (2012). Effects of maternally-derived antibodies on serologic responses to vaccination in kittens. J Feline Med Surg. 14:118-123.
- Domínguez J. A., (2005). Inmunización en perros y gatos. En: Montaña, J. A. Temas selectos de inmunología veterinaria. 1st Ed. Manual Moderno. Pp 115-160.
- DOE (2018). Diario Oficial de Extremadura. <http://doe.gobex.es/> Último acceso: 31-03-2018.
- Egberink H., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Hosie M.J., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M.G., Radford A.D., Thiry E., Truyen U., Horzinek M.C. (2009). Bordetella bronchiseptica infection in cats. ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 11:10-14.
- Fernandez M., Manzanilla E. G., Lloret A., León M., Thibault J. C. (2017). Prevalence of feline herpesvirus-1, feline calicivirus, *Chlamydophila felis* and *Mycoplasma felis* DNA and associated risk factors in cats in Spain with upper respiratory tract disease, conjunctivitis and/or gingivostomatitis. J Feline Med Surg. 19:461-469.
- Foley J. E. (2006). Feline infectious peritonitis and feline enteric coronavirus. En: Ettinger S. J., Feldman E. C. Textbook of veterinary internal medicine. Vol. 1. 6th Ed. Elsevier Saunders. Pp 663-666.
- Frymus T., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Hosie M. J., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M. G., Radford A. D., Thiry E., Truyen U., Horzinek M. C. (2009). Feline rabies. ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 11:585-593.
- Gaskell R., Dawson S., Radford A., Thiry E. (2007). Feline herpesvirus. Vet Res. 38:337-54.
- Gaskell R. M., Dawson S. (2006). Chapter 173: Other feline virus diseases. En: Ettinger S. J., Feldman E. C. (2006). Textbook of Veterinary internal medicine. Vol. 1. 6th Ed. Elsevier. Pp 667-671.
- Gerhold R. W., Jessup D. A. (2013). Zoonotic diseases associated with free-roaming cats. Zoonoses Public Health. 60:189-195.

- Gheorgiu M. (2011). Antituberculosis BCG vaccine: Lessons from the past. En: Plotkin S. A. History of Vaccine Development. Ed. Springer. Pp 47-55.
- Gobar G. M. and Kass P. H. (2002). World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.*; 220: 1477–1482.
- Gorham J. R., Hartsough G. R., Burger D., Lust S., Sato N. (1965). The preliminary use of attenuated feline panleukopenia virus to protect cats against panleukopenia and mink against virus enteritis. *Cornell Vet.* 55:559-566.
- Grosenbaugh D. A., Frances-Duvert V., Abedi S., Feilmeier B., Ru H., Poulet H. (2017). Efficacy of a nonadjuvanted recombinant FeLV vaccine and two inactivated FeLV vaccines when subject to consistent virulent FeLV challenge conditions. *Biologicals.* 49:76-80.
- Gruffydd-Jones T., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Hartmann K., Hosie M. J., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M. G., Radford A. D., Thiry E., Truyen U., Horzinek M. C. (2009). *Chlamydomydia felis* infection. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 11:605-609.
- Haijema B. J., Volders H., Rottier P. J. (2004). Live, attenuated coronavirus vaccines through the directed deletion of group-specific genes provide protection against feline infectious peritonitis. *J Virol.* 78:3863-3871.
- Hanlon L., Argyle D., Bain D., Nicolson L., Dunham S., Golder M. C., McDonald M., McGillivray C., Jarrett O., Neil J. C., Onions D. E. (2001). Feline leukemia virus DNA vaccine efficacy is enhanced by coadministration with interleukin-12 (IL-12) and IL-18 expression vectors. *J Virol.* 75:8424-8433.
- Hartmann K. (2006). Feline Immunodeficiency Virus Infection and Related Diseases. En: Ettinger S. J., Feldman E. C. Textbook of Veterinary internal medicine. Vol. 1. 6th Ed. Elsevier Saunders. Pp 659-663.
- Hendricks C. G., Levy J. K., Tucker S. J., Olmstead S. M., Crawford P. C., Dubovi E. J., Hanlon C. A. (2014). Tail vaccination in cats: a pilot study. *J Feline Med Surg.* 16:275-280.
- Hofmann-Lehmann R., Levy L. S., Willett B. J. (2015). Comparing the efficacy of FeLV vaccines: comment on: Stuke, K. et al. Efficacy of an inactivated FeLV vaccine compared to a recombinant FeLV vaccine in minimum age cats following virulent FeLV challenge. *Vaccine* 2014;32(22):2599-603. *Vaccine.*33:2737-2738.

- Hofmann-Lehmann R., Cattori V., Tandon R., Boretti F. S., Meli M. L., Riond B., Pepin A. C., Willi B., Ossent P., Lutz H. (2007). Vaccination against the feline leukaemia virus: Outcome and response categories and long-term follow-up. *Vaccine*. 25:5531-5539.
- Hohdatsu T., Okada S., Motokawa K., Aizawa C., Yamamoto J. K. Koyama H. (1997). Effect of dual-subtype vaccine against feline immunodeficiency virus infection. *Vet Microbiol*. 58:155-165.
- Hoover E. A., Perigo N. A., Quackenbush S. L., Mathiason-DuBard C. K., Overbaugh J. M., Kloetzer W. S., Elder J. H., Mullins J. I (1991). Protection against feline leukemia virus infection by use of an inactivated virus vaccine. *J Am Vet Med Assoc*. 199:1392-13401.
- Horzinek M. C., Thiry E. (2009). Vaccines and vaccination: the principles and the polemics. *J Feline Med Surg*. 11:530-537.
- Hosie M. J., Addie D. D., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Horzinek M. C., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M. G., Radford A. D., Thiry E., Truyen U., Möstl K. (2015). Matrix vaccination guidelines: 2015 ABCD recommendations for indoor/outdoor cats, rescue shelter cats and breeding catteries. *J Feline Med Surg*. 17:583-587.
- Hosie M. J., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M. G., Radford A. D., Thiry E., Truyen U., Horzinek M. C. (2009). Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg*. 11:575-584.
- Hosie M. J., Osborne R., Yamamoto J. K., Neil J. C., Jarrett O. (1995). Protection against homologous but not heterologous challenge induced by inactivated feline immunodeficiency virus vaccines. *J Virol*. 69:1253-1255.
- Hu L., Ngichabe C., Trimarchi C. V., Esposito J. J., Scott F. W. (1997). Raccoon poxvirus live recombinant feline panleukopenia virus VP2 and rabies virus glycoprotein bivalent vaccine. *Vaccine*. 15:1466-1472.
- Jarrett W., Jarrett O., Mackey L., Laird H., Hood C., Hay D. (1975). Vaccination against feline leukaemia virus using a cell membrane antigen system. *Int J Cancer*. 16:134-141.
- Jas D., Frances-Duvert V., Vernes D., Guigal P. M., Poulet H. (2015). Three-year duration of immunity for feline herpesvirus and calicivirus evaluated in a controlled vaccination-challenge laboratory trial. *Vet Microbiol*. 177:123-131.
- Jirjis F. F., Davis T., Lane J., Carritt K., Sweeney D., Williams J., Wasmoen T. (2010). Protection against feline leukemia virus challenge for at least 2 years after vaccination with an inactivated feline leukemia virus vaccine. *Vet Ther*. 11:E1-6.

- Karch C. P., Burkhard P. (2016). Vaccine technologies: From whole organisms to rationally designed protein assemblies. *Biochem Pharmacol.* 120:1-14.
- Kass P. H. (2018). Prevention of feline injection-site sarcomas: Is there a Scientific Foundation for Vaccine Recommendations at this time?. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 48:301-306.
- Kass P. H., Spangler W. L., Hendrick M. J., McGill L. D., Esplin D. G., Lester S., Slater M., Meyer E. K., Boucher F., Peters E. M., Gobar G. G., Htoo T., Decile K. (2003). Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 223:1283-1292.
- Kass P. H., Barnes W. G., Spangler W. L., Chomel B. B., Culbertson M. R. (1993). Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 203:396-405.
- Kihm U., Lazarowicz M., Bommeli W., Zutter R. (1982). Potency of two rabies vaccines in cats as determined by antibody assay and virulent virus challenge. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 5:227-232.
- Kruse B. D., Unterer S., Horlacher K., Sauter-Louis C., and Hartmann K. (2010). Prognostic factors in cats with feline panleukopenia. *J Vet Intern Med.* 24:1271–1276.
- Lappin M. R. (2014). Laboratory diagnosis of infectious diseases. En: Nelson R. W., Couto C. G. *Small Animal Internal Medicine.* 5th Ed. Elsevier. Pp 1283-1293.
- Levy J. K., Crawford P. C. (2006). Feline leukemia virus. En: Ettinger S. J., Feldman E. C. *Textbook of veterinary internal medicine.* Vol. 1. 6th Ed. Elsevier. Pp 653-659.
- Lutz H., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Hosie M. J., Lloret A., Marsilio F., Pennisi M. G., Radford A. D., Thiry E., Truyen U., Horzinek M. C. (2009). Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 11:565-574.
- Marciani D. J., Kensil C. R., Beltz G. A., Hung C. H., Cronier J., Aubert A. (1991). Genetically-engineered subunit vaccine against feline leukaemia virus: protective immune response in cats. *Vaccine.* 9:89-96.
- Meeusen E. N. T., Walker J., Peters A., Pastoret P-P., Jungersen G. (2007). Current status of veterinary vaccines. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 489–510.
- Montaño, J. A. (2005). Historia de la inmunología. En: Montaño, J. A. *Temas selectos de inmunología veterinaria.* 1st Ed. Manual Moderno. Pp 1-15.
- Moser M, Leo O. (2010). Key concepts in immunology. *Vaccine.* 28:2–13.

- Möstl K, Addie DD, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. (2015). European advisory board on cat diseases. Something old, something new: Update of the 2009 and 2013 ABCD guidelines on prevention and management of feline infectious diseases. *J Feline Med Surg.* 17:570-582.
- Munks M. W., Montoya A. M., Pywell C. M., Talmage G., Forssen A., Campbell T. L., Dodge D. D., Kappler J. W., Marrack P. (2017). The domestic cat antibody response to feline herpesvirus-1 increases with age. *Vet Immunol Immunopathol.* 188:65-70.
- Napp S., Casas M., Moset S., Paramio J. L., Casal J. (2010). Quantitative risk assessment model of canine rabies introduction: application to the risk to the European Union from Morocco. *Epidemiol Infect.* 138:1569-1580.
- Nelli R. K., Maes R., Kiupel M., Hussey G. S. (2016). Use of a feline respiratory epithelial cell culture system grown at the air-liquid interface to characterize the innate immune response following feline herpesvirus 1 infection. *Virus Res.* 214:39-48.
- Nokireki T., Jakava-Viljanen M., Virtala A. M., Sihvonen L. (2017). Efficacy of rabies vaccines in dogs and cats and protection in a mouse model against European bat lyssavirus type 2. *Acta Vet Scand.* 59:64.
- O'Reilly K. J. (1971). Study of an attenuated strain of feline infectious enteritis (panleucopaenia) virus. II. Removal of the spread factor by further passaging in tissue culture. *J Hyg.* 69:637-643.
- Ohya K, Takahara Y, Kuroda E, Koyasu S, Hagiwara S, Sakamoto M, Hisaka M, Morizane K, Ishiguro S, Yamaguchi T, Fukushi H. (2008). Chlamydophila felis CF0218 is a novel TMH family protein with potential as a diagnostic antigen for diagnosis of C. felis infection. *Clin Vaccine Immunol.* 15:1606-1615.
- OIE. (2018) Portal sobre la rabia en la Organización mundial de Sanidad Animal. <http://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/portal-sobre-la-rabia/> Último acceso: 27/09/2018.
- OMS (2018). Organización Mundial de la Salud. Rabia. <http://www.who.int/topics/rabies/es/> Último acceso: 26/09/2018.
- Osorio J. E., Tomlinson C. C., Frank R. S., Haanes E. J., Rushlow K., Haynes J. R., Stinchcomb D. T. (1999). Immunization of dogs and cats with a DNA vaccine against rabies virus. *Vaccine.* 17:1109-1116.

- Osterhaus A., Weijer K., Uytdehaag F., Jarrett O., Sundquist B., Morein B. (1985). Induction of protective immune response in cats by vaccination with feline leukemia virus iscom. *J Immunol.* 135:591-596.
- Palmero M. L., Carballés V. (2010). *Enfermedades infecciosas felinas*. 1st Ed. Servet.
- Patel M., Carritt K., Lane J., Jayappa H., Stahl M., Bourgeois M. (2015). Comparative efficacy of feline leukemia virus (FeLV) inactivated whole-virus vaccine and canarypox virus-vectored vaccine during virulent FeLV challenge and immunosuppression. *Clin. Vaccine Immunol.* 22:798–805.
- Pedersen N. C., Ho E. W., Brown M. L., Yamamoto J. K. (1987). Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science.* 235:790-793.
- Pedersen N. C., Theilen G. H., Werner L. L. (1979). Safety and efficacy studies of live- and killed-feline leukemia virus vaccines. *Am J Vet Res.* 40:1120-1126.
- Plotkin S. A. (2011). Introduction. En: Plotkin S. A. *History of vaccine development*. Ed. Springer. Pp 1-5.
- Poulet H., Minke J., Pardo M., Juillard V., Nordgren B., Audonnet J-C. (2007). Development and registration of recombinant veterinary vaccine, the example of the canarypox vector platform. *Vaccine* 2007; 25: 5606-5612.
- Povey RC. (1973). Feline panleukopenia--which vaccine?. *J Small Anim Pract.* 14:399-406.
- Postorino Reeves N. (1995). Vaccination against naturally occurring FIP in a single large cat shelter. *Feline Pract* 23:81-82.
- Reagan K. L., Hawley J. R., Lappin M. R. (2014). Concurrent administration of an intranasal vaccine containing feline herpesvirus-1 (FHV-1) with a parenteral vaccine containing FHV-1 is superior to parenteral vaccination alone in an acute FHV-1 challenge model. *Vet J.* 201:202-206.
- Reeves N. C., Pollock R. V., Thurber E. T. (1992). Long-term follow-up study of cats vaccinated with a temperature-sensitive feline infectious peritonitis vaccine. *Cornell Vet.* 82:117-123.
- Relyveld E. H. (2011). A history of toxoids. En: Plotkin S. A. (2011). *History of vaccine development*. Ed. Springer. Pp 57-62.
- Radford A. D., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Hosie M. J., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M. G.,

- Thiry E., Truyen U., Horzinek M. C. (2009). Feline calicivirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 11:556-564.
- Radford A. D., Dawson S., Coyne K. P., Porter C. J., Gaskell R. M. (2006). The challenge for the next generation of feline calicivirus vaccines. *Vet Microbiol.* 117:14-18.
- Richards J. R. (2006a). Feline vaccinations. En: Ettinger S. J., Feldman E. C. *Textbook of Veterinary internal medicine.* Vol. 1. 6th Ed. Elsevier Saunders. Pp 612-615.
- Richards J. R., Elston T. H., Ford R. B., Gaskell R. M., Hartmann K., Hurley K. F., Lappin M. R., Levy J. K., Rodan I., Scherk M., Schultz R. D., Sparkes A. H. (2006b). Feline vaccine advisory panel report. *AAFP. JAVMA.* Vol 229, No. 9.
- Rong S., Lowery D., Floyd-Hawkins K., King V. (2014). Characterization of an avirulent FCV strain with a broad serum cross-neutralization profile and protection against challenge of a highly virulent vs feline calicivirus. *Virus Res.* 188:60-67.
- Roukaerts I. D., Theuns S., Tafin E. R., Daminet S., Nauwynck H. J. (2015). Phylogenetic analysis of feline immunodeficiency virus strain from naturally infected cats in Belgium and The Netherlands. *Virus Res.* 196:30-36.
- Sato H., Sehata G., Okada N., Iwamoto K., Masubuchi K., Kainuma R., Noda T., Igarashi T., Sawada T., Noro T., Oishi E. (2017). Intranasal immunization with inactivated feline calicivirus particles confers robust protection against homologous virus and suppression against heterologous virus in cats. *J Gen Virol.* 98:1730-1738.
- Scherk M. A., Ford R. B., Gaskell R. M., Hartmann K., Hurley K. F., Lappin M. R., Levy J. K., Little S. E., Nordone S. K., Sparkes A. H. (2013). 2013 AAFP Feline Vaccination Advisory Panel Report. *J Feline Med Surg* 15. Pp 785–808.
- Scott F. W. (1977). Evaluation of a feline viral rhinotracheitis-feline calicivirus disease vaccine. *Am J Vet Res.* 38:229-234.
- Shewen P. E., Povey R. C., Wilson M. R. (1980). A comparison of the efficacy of a live and four inactivated vaccine preparations for the protection of cats against experimental challenge with *Chlamydia psittaci*. *Can J Comp Med.* 44:244-251.
- Siegrist, C-A. (2013). 2- Vaccine immunology. En: Plotkin S. A., Orenstein W. A., Offit P. A. *Vaccines.* 6th Ed. Elsevier. Vaccine immunology; p. 14-32.
- Srivastav A., Kass P. H., McGill L. D., Farver T. B., Kent M. S. (2012). Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 241:595-602.

- Stuke K., King V., Southwick K., Stoeva M. I., Thomas A., Winkler M. T. (2014). Efficacy of an inactivated FeLV vaccine compared to a recombinant FeLV vaccine in minimum age cats following virulent FeLV challenge. *Vaccine*. 32:2599-2603.
- Summers S. C., Ruch-Gallie R., Hawley J. R., Lappin M. R. (2017). Effect of modified live or inactivated feline herpesvirus-1 parenteral vaccines on clinical and laboratory findings following viral challenge. *J Feline Med Surg*. 19:824-830.
- Sussman M. D., Maes R. K., Kruger J. M. (1997). Vaccination of cats for feline rhinotracheitis results in a quantitative reduction of virulent feline herpesvirus-1 latency load after challenge. *Virology*. 228:379-382.
- Sykes J. E. (2005). Feline chlamydiosis. *Clin Tech Small Anim Pract*. 20:129-34.
- Tartaglia J., Jarrett O., Neil J. C., Desmettre P., Paoletti E. (1993). Protection of cats against feline leukemia virus by vaccination with a canarypox virus recombinant, ALVAC-FL. *J Virol*. 67:2370-2375.
- Thiry E., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Hosie M. J., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M. G., Radford A. D., Truyen U., Horzinek M. C. (2009). Feline herpesvirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg*. 11:547-555.
- Tizard, I. R. (2009a). La defensa del organismo. En: Tizard, I. R. *Introducción a la inmunología veterinaria*. 8th Ed. Elsevier España. Pp 1-10.
- Tizard, I. R. (2009b). Vacunas y su producción. En: Tizard, I. R. *Introducción a la inmunología veterinaria*. 8th Ed. Elsevier España. Pp 255-269.
- Tizard, I. R. (2009c). El empleo de vacunas. En: Tizard, I. R. *Introducción a la inmunología veterinaria*. 8th Ed. Elsevier España. Pp 270-285.
- Uhl E. W., Heaton-Jones T. G., Pu R., Yamamoto J. K. (2002). FIV vaccine development and its importance to veterinary and human medicine: a review FIV vaccine 2002 update and review. *Vet Immunol Immunopathol*. 90:113-132.
- Unzeta B. (2015). Prevalencia y caracterización clínico-lesional de los principales procesos infecciosos de etiología vírica que afectan a las colonias de gatos callejeros en Madrid capital. Tesis doctoral. Universidad de León.
- USDA. United States Department of Agriculture. United States Department of Agriculture. Animal Health / Veterinary Biologics / Biologics Regulations & Guidance. Risk Analysis and Summary Information Formats for Veterinary Biologics.

https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/veterinary-biologics/biologics-regulations-and-guidance/ct_vb_sifs. Último acceso: 16/10/18

- Walker V. C. (1969). Rabies today--man and animals. *Can Vet J.* 10:11-17.
- Westman M. E., Malik R., Hall E., Harris M., Norris J. M. (2016). The protective rate of the feline immunodeficiency virus vaccine: An Australian field study. *Vaccine.* 34:4752-4758.
- Westman M.E., Malik R., Hall E., Harris M., Hosie M. J., Norris J. M. (2017). Duration of antibody response following vaccination against feline immunodeficiency virus. *J Feline Med Surg.* 19:1055-1064.
- Wills J. M., Gruffydd-Jones T. J., Richmond S. J., Gaskell R. M., Bourne F. J. (1987). Effect of vaccination on feline *Chlamydia psittaci* infection. *Infect Immun.* 55:2653-2657.
- Wilson S., Greenslade J., Saunders G., Holcroft C., Bruce L., Scobey A., Childers T., Sture G., Thompson J. (2012). Difficulties in demonstrating long term immunity in FeLV vaccinated cats due to increasing age-related resistance to infection. *BMC Vet Res.* 8:125.
- WSAVA. World Small Animal Association (2018). <https://www.wsava.org/Guidelines/Vaccination-Guidelines> Último acceso: 17/10/18.
- Yokoyama N., Fujita K., Damiani A., Sato E., Kurosawa K., Miyazawa T., Ishiguro S., Mochizuki M., Maeda K., Mikami T. (1998). Further development of a recombinant feline herpesvirus type 1 vector expressing feline calicivirus immunogenic antigen. *J Vet Med Sci.* 60:717-723.
- Zaragoza, C. (2002). Responsabilidades del dueño. En: Mañé, M. C. *El gato: manejo y cuidados.* 1st Ed. Consulta de Difusión Veterinaria. Pp 153-169.

9. OTROS ÍNDICES

9.1 ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAFP: *American Association of Feline Practitioners*: asociación americana de clínicos de gatos.

ABCD: *Advisory Board Cat Disease*: consejo asesor de enfermedades de gatos.

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.

CPA: Células presentadoras de antígenos.

DOI: *Duration Of Immunity*: duración de la inmunidad.

FCoV: Coronavirus felino.

FCV: Calicivirus felino.

FeLV: Virus de la leucemia felina.

FHV-1: Herpesvirus felino tipo 1.

FIRDC: *Feline infectious Respiratory Disease Complex*: Complejo de enfermedades infecciosas respiratorias felinas.

FISS: *Feline Injection Site Sarcoma*: sarcoma felino del sitio de inyección.

FIV: Virus de la inmunodeficiencia felina.

FPV: Virus de la panleucopenia felina.

Ig: Inmunoglobulina (seguida del isotipo).

IL: Interleukina (seguida del tipo).

IN: Intranasal.

MDA: *Maternally Derived Antibody*: anticuerpos maternos.

MLV: *Modified Live Virus*: vacunas de virus vivo modificado.

OIE: Oficina internacional de epizootias.

OMS: Organización mundial de la salud.

PCR: *Polymerase Chain Reaction*: prueba de reacción en cadena de polimerasa.

PIF: Peritonitis infecciosa felina.

Th: Células T colaboradoras o *helpers*.

TCRs: Receptores de linfocitos T.

USDA: *United States Department of Agriculture*: Departamento de agricultura de los estados Unidos.

WSAVA: *World Small Animal Association*: Asociación mundial de pequeños animales.

9.2. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Ventajas de las vacunas vivas y muertas.

Tabla 2: Principales signos clínicos de FHV-1 y FCV.

Tabla 3: Precauciones en el manejo de la vacuna.

Tabla 4A: Directrices de vacunación felina.

Tabla 4B: Directrices de vacunación felina (continuación).