

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Enfermedad de Carré: Lesiones y Tratamiento

POR

MARIA FERNANDA BORBÓN REYNA

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA

DICIEMBRE DE 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

Enfermedad de Carré: Lesiones y tratamiento

POR

MARIA FERNANDA BORBÓN REYNA

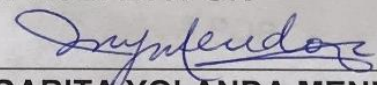
MONOGRAFÍA

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO EXAMINADOR
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

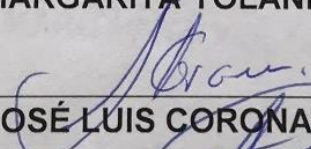
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR

PRESIDENTE:


MC. MARGARITA YOLANDA MENDOZA RAMOS

VOCAL:

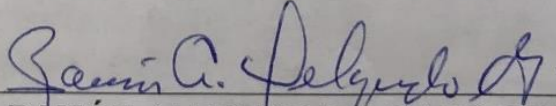

MC. JOSÉ LUIS CORONA MEDINA

VOCAL:


MC. ERNESTO MARTÍNEZ ARANDA

VOCAL SUPLENTE:


MVZ. HILDA RUTH SAGREDO ULLOA


DR. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZALES
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN DE CIENCIA ANIMAL



Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA

DICIEMBRE 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN DE CIENCIAS MEDICO VETERINARIAS

Enfermedad de Carré: Lesiones y Tratamiento

POR
MARIA FERNANDA BORBÓN REYNA

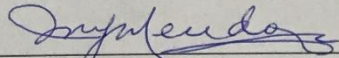
MONOGRAFÍA

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE ASESORÍA COMO
REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

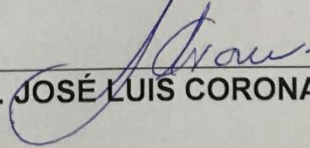
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

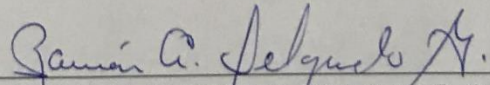
APROBADA POR

ASESOR PRINCIPAL:


MC. MARGARITA YOLANDA MENDOZA RAMOS

ASESOR:


MC. JOSÉ LUIS CORONA MEDINA


DR. RAMON ALFREDO DELGADO GONZALES
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



TORREÓN, COAHUILA

DICIEMBRE 2017

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por el apoyo incondicional que me han dado y por todo el cariño que me tienen, y el aliento que me han dado desde un inicio.

A mi asesora, la Mc. Margarita Y. Mendoza Ramos, quien me orientó a través de la elaboración de este documento y me brindó su asesoría y apoyo.

A mis profesores, quienes formaron parte de mi educación a través de este camino, por la paciencia y dedicación.

DEDICATORIA

A mis padres, Rolando Borbón y Blanca Reyna por todo el apoyo que me han dado, y por la confianza y el aliento que me han dado, y a quienes quiero mucho.

A mi hermano, Rolando Borbón, a quien quiero mucho.

RESUMEN

La Enfermedad de Carré o Moquillo Canino, es una infección viral altamente contagiosa. Es producida por un paramixovirus que se conoce como Virus del Moquillo Canino (VMC). Afecta principalmente a perros, y está distribuida a nivel mundial, aunque se han registrado casos en otras especies. Se transmite por contacto con mucosidades y secreciones. Es una enfermedad que se caracteriza por signos inespecíficos y una manifestación nerviosa en etapa avanzada, la cual va progresando hasta culminar, en la mayoría de los casos, en la muerte. Se cree que está relacionada con la aparición de algunas enfermedades en humanos, como lo es la enfermedad de Paget, donde se ha encontrado material genético de este virus. Hasta el día de hoy, no tiene un tratamiento específico, y es una de las enfermedades con mayor índice de mortalidad en los perros domésticos, particularmente en edad temprana, y en etapa nerviosa. En este trabajo se estudia la distribución de esta enfermedad, la estructura del agente etiológico, el ingreso de este al huésped, las lesiones causadas por este en el sistema nervioso del paciente, las etapas de presentación de dicha enfermedad de acuerdo con su evolución y a la edad en la que se presenta, su prevención y la actualización de esta, y el tratamiento recomendado para las diferentes etapas de esta enfermedad, en práctica o en laboratorio.

Palabras clave: Enfermedad de Carré, Moquillo Canino, Virus del Moquillo Canino (VMC), Lesiones, Tratamiento.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	i
DEDICATORIA	ii
RESUMEN	iii
ÍNDICE	iv
ÍNDICE DE FIGURAS	v
INTRODUCCIÓN.....	1
ESPECIES SUSCEPTIBLES.....	2
DESCRIPCIÓN DEL VIRUS.....	2
PATOGENIA DEL CDV	4
INTERACCIÓN CON EL SISTEMA INMUNE	5
CUADRO CLÍNICO.....	8
INFECCIÓN EN SNC.....	8
DIAGNÓSTICO.....	12
PREVENCIÓN	14
TRATAMIENTO	15
CONCLUSIÓN.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

ÍNDICE DE FIGURAS

FIG. 1 ESTRUCTURA VIRAL	2
FIG. 2 PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VMC	4
FIG. 3 REPRESENTACIÓN DE MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LESIONES NERVIOSAS	9

INTRODUCCIÓN

El Moquillo Canino o Distemper Canino es una enfermedad de distribución mundial. Se presentó por primera vez en 1880 en Estados Unidos, de donde se esparció a Groenlandia, Sur de África, Corea del Sur, China, Italia, Argentina, Hungría, Austria y China a través de la migración (Panzera, *et al.*, 2015). Su agente etiológico fue aislado por primera vez en 1905 por Henri Carré, motivo por el cual se le conoce como Enfermedad de Carré (Pinotti, *et al.*, 2009; Skyes, 2015). Es la enfermedad multisistémica más expandida y contagiosa en caninos, afectando a animales tanto domésticos como salvajes (Pellegrino, 2015).

A nivel mundial es una de las enfermedades virales más importantes en los perros debido a su alta mortalidad y morbilidad (Gámiz-Mejía, *et al.*, 2012; Pinotti, *et al.*, 2013). Se estima que 25 a 75% de los perros susceptibles, se infecta sub clínicamente, eliminando el virus sin mostrar signo alguno de la enfermedad (Lorenzana Castro, 2008). Es una infección persistente y multisistémica (Pinotti, *et al.*, 2009), la cual llega a afectar el Sistema Nervioso Central (SNC), el sistema respiratorio y el sistema gastrointestinal, llevando a un conjunto de signos, entre los que destacan los signos nerviosos, causadas por lesiones en los conductos nerviosos. (Amude, *et al.*, 2006) Aunque perros de todas las edades son susceptibles, la enfermedad se presenta principalmente en cachorros de 3 a 6 meses de edad, periodo en el que han perdido anticuerpos maternos (Appel & Summers, 1999; Doo, *et al.*, 2006). En el país, es enfermedad de notificación obligatoria a las autoridades sanitarias de este (SAGARPA, 2016).

Los animales infectados por el Virus de Moquillo Canino (VMC) pueden presentar una combinación de signos u lesiones respiratorias, gastrointestinales, cutáneas y neurológicas que pueden ocurrir simultáneamente (Silva, *et al.*, 2007).

Esta enfermedad ha sido diagnosticada inclusive en perros vacunados (Del Puerto, *et al.*, 2010), así como otras especies, incluyendo primates (de Vries, *et al.*, 2015) y sigue siendo una enfermedad endémica en muchas regiones. (Pellegrino, 2015)

En humanos, es una enfermedad que ha sido comparada con la Esclerosis Múltiple. Se han encontrado rastros de ARN del Virus de Moquillo Canino en biopsias practicadas en huesos de pacientes con Enfermedad de Paget (Céspedes, *et al.*, 2010).

ESPECIES SUSCEPTIBLES

A pesar de que la enfermedad afecta principalmente perros domésticos, la mayoría de los carnívoros terrestres son susceptibles a infección natural por el VMC. Estos incluyen *Canidae* (perro, perro salvaje, zorro, coyote, lobo, chacal), *Mustelidae* (comadreja, hurón, visón, zorrillo, tejón, armiño, marta y nutria), *Procionidae* (coati, mapache, panda rojo), primates y *Felidae* (Appel & Summers, 1999; Origgi, *et al.*, 2012; de Vries, *et al.*, 2015). Aunque la enfermedad ha sido encontrada en grandes felinos, no ha sido detectada en gatos domésticos. Sin embargo, la infección experimental en gatos reveló que los gatos domésticos pueden sostener una replicación viral sin mostrar signos clínicos, aunque en laboratorio se encuentra una linfopenia aguda (Céspedes, *et al.*, 2010; Carvalho Valério, *et al.*, 2012)

DESCRIPCIÓN DEL VIRUS

El virus del Distemper Canino (CDV por sus siglas en inglés) o VMC es un miembro de la familia Paramyxoviridae, del género Morbilivirus (Pinotti, *et al.*, 2009) (Trejo-Avila, *et al.*, 2014). Es un virus envuelto (Pinotti, *et al.*, 2009) compuesto por una proteína de membrana (M) y dos glicoproteínas; Hemaglutinina (proteína H o H) y proteína de fusión (F). (Gámiz-Mejía, *et al.*, 2012). En su envoltura posee una lipoproteína la cual es fácilmente destruida por solventes lipídicos, además de las proteínas F y H (Appel & Summers, 1999).

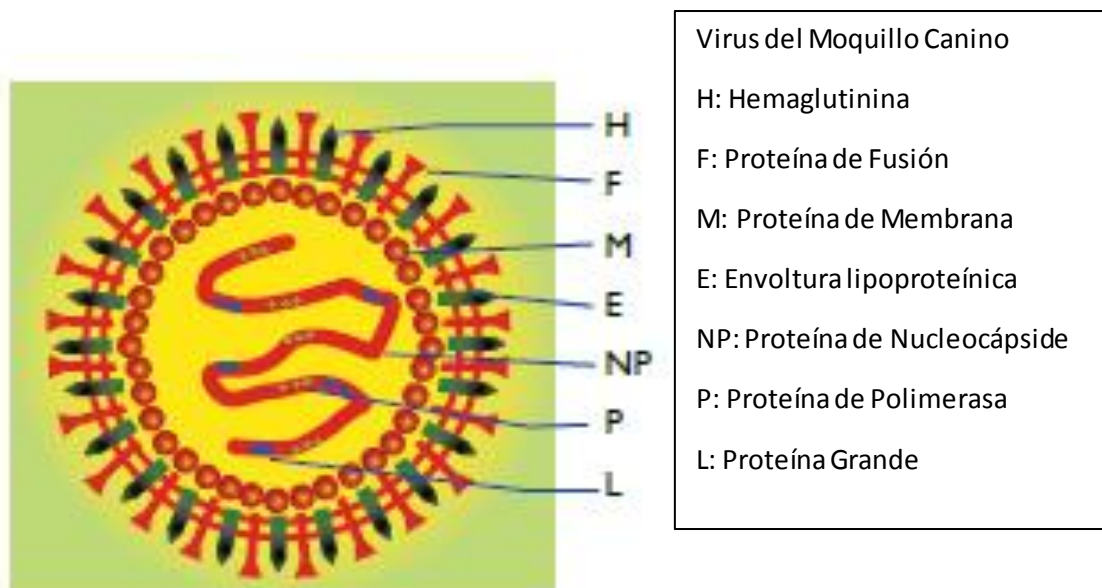


Fig. 1 Estructura Viral Obtenida de Lorenzana Castro, 2008.

Mientras que la Hemaglutinina es la responsable de la adhesión o unión a los receptores en la célula huésped, (Del Puerto, et al., 2010; Origgi, et al., 2012), las proteínas F se encargan de promover la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula huésped (Sellon, 2007; Del Puerto, et al., 2010; Raurell & Centellas, 2014). Estas dos proteínas son los determinantes antigénicos del virus, y se encuentran en la envoltura viral. La proteína H muestra mayor variación genética, lo que ha dado lugar a que se identifiquen nueve linajes virales a nivel mundial (Sarute, et al., 2013).

La proteína M, presente en la membrana viral, une las ribonucleoproteínas con las proteínas de envoltura durante el ensamblaje del virión, mientras que la proteína P regula la transcripción, replicación y eficacia con que la nucleoproteína se ensambla en nucleocápsides (Bonami, et al., 2007; Del Puerto, et al., 2010)

Es un virus ARN no segmentado capaz de codificar proteínas para su estructura, tanto de envoltorio como de núcleo (Pinotti, et al., 2009; Raurell & Centellas, 2014), de esto se encargan 6 genes: N, P/V/C, M, F, H, y L (Pincheira Donoso, 2015). Su genoma está ligado a la proteína de nucleocápside (NP), la cual es la principal proteína estructural que protege a este. Esta es una estructura importante para la replicación y la transcripción, ya que contiene la ribonucleoproteína, junto con el material genético, la polimerasa (P) y fosfoproteína. (Pinotti, et al., 2009; Gámiz-Mejía, et al., 2012)

El genoma está rodeado por elementos reguladores que dirigen los procesos de transcripción y replicación del genoma. (Gámiz-Mejía, et al., 2012) Es decir, se constituye por polimerasa viral, y una fosfoproteína, así como por un ARN no segmentado, de hebra compleja, la cual mediante la transcripción genera un antigenoma. (Céspedes, et al., 2010)

Es un virus susceptible a la luz ultravioleta, al calor y a la sequedad. Se destruye en temperaturas de 50 a 60 °C por 30 minutos. (Lorenzana Castro, 2008) Sobrevive por una hora a 37 °C, tres horas en tejidos a 20°C, y 20 minutos en exudados. Sin embargo, puede resistir en climas fríos (0-4 °C) por varias semanas. (Raurell & Centellas, 2014), lo que da lugar a que su principal distribución sea en los meses de invierno (Latha, et al., 2007). Es susceptible a éter y cloroformo.

Tiene dos proteínas (C y V), las cuales permiten que se disemine rápidamente en el ecosistema, gracias a los números elevados de animales infectados que eliminan el virus antes de manifestar signos clínicos. (Céspedes, et al., 2010)

Existen diferentes cepas virales, de las cuales las más neurotrópicas son la Snyder Hill (polio encefalomiелitis), la A75/17 y la R252 las cuales causan desmielinización. (Raurell & Centellas, 2014)

El virus puede ser encontrado en células del tracto respiratorio, urinario y gastrointestinal, células endocrinas, tejido linfoide, células nerviosas, fibroblastos y queratinocitos, SNC, y células endoteliales. Sus signos más comunes son anorexia, descarga nasal, conjuntivitis, diarrea, hiperqueratosis. Signos nerviosos aparecen durante la fase sistémica de la enfermedad, y son predominantemente responsables por la muerte del animal infectado. (Carvalho Valério, et al., 2012)

PATOGENIA DEL CDV

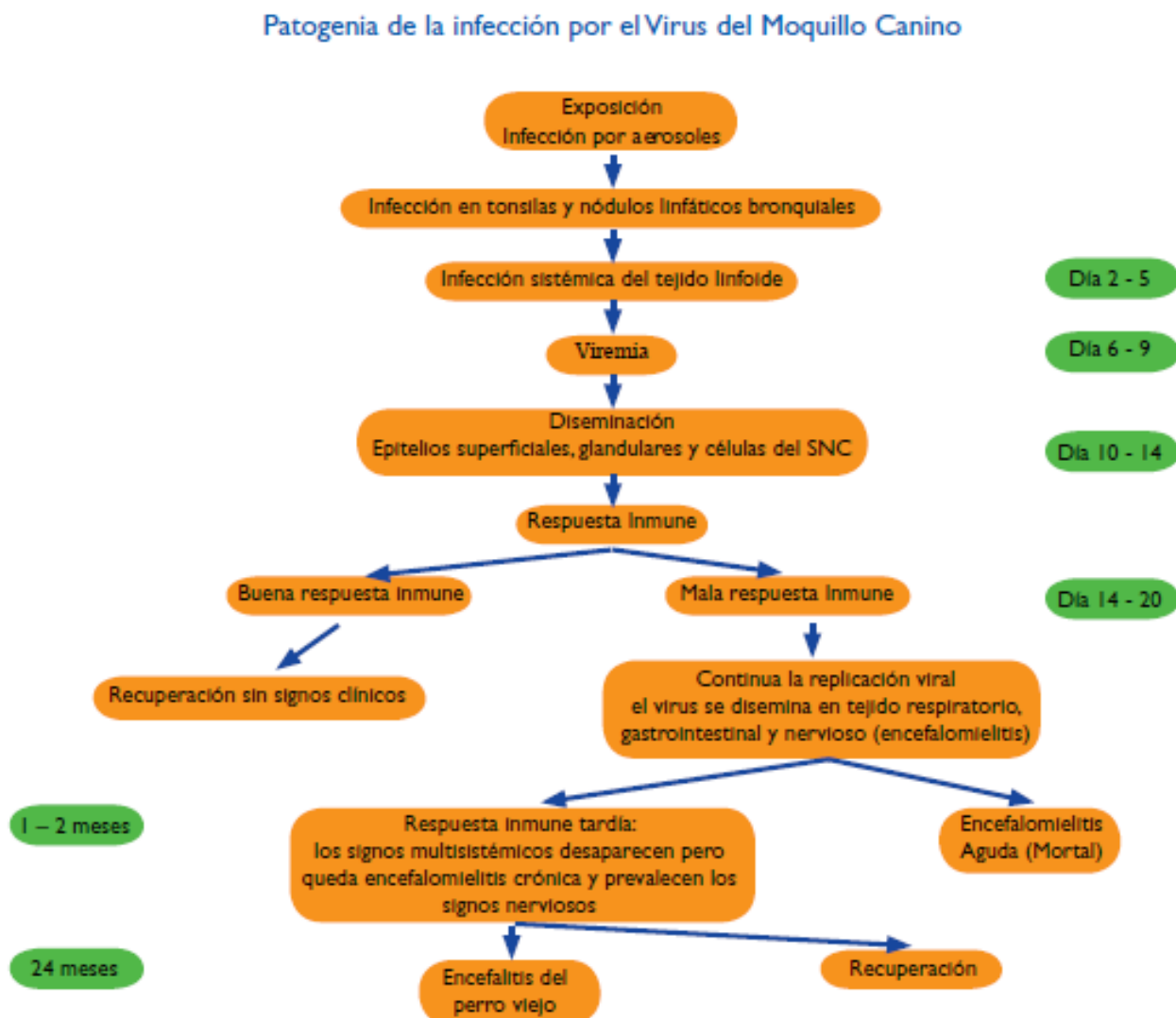


Fig. 2 Patogenia del VMC. Tomado de (Lorenzana Castro, 2008)

INTERACCIÓN CON EL SISTEMA INMUNE

La principal vía de ingreso del virus es a través de aerosoles y fomites, ingresando al sistema respiratorio (Appel & Summers, 1999; Carvalho Valério, et al., 2012). Otra vía de ingreso es a través de orina y heces, así como ingesta de carne infectada, la cual ocurre principalmente en animales silvestres (Lempp, et al., 2014).

Alcanza superficies mucosas, en las que lleva a cabo la primera interacción del virus con el sistema inmune del hospedero, mediante la infección de linfocitos locales y células mononucleares (Céspedes, et al., 2010).

Esta infección ocurre en las primeras 24 horas post infección, en donde la replicación viral ocurre en macrófagos y células circundantes B y T, iniciando con la adhesión de la proteína H del virus a receptores celulares. Se lleva a cabo la fusión de envoltura viral y membrana plasmática, y posteriormente la transcripción de ARN para generar ARNm. Se ensamblan y maduran los viriones, siendo liberados por gemación. Como este se asocia a NP, estos se acumulan en el citoplasma, dando lugar a cuerpos de inclusión (Pinotti, et al., 2009).

Posteriormente, se extiende a tejidos linfoides y nódulos linfáticos (Bazo, Timo, médula ósea, macrófagos en la lámina propia del tracto gastrointestinal, células de Kupffer, y tejido linfoide asociado a mucosa (Pinotti, et al., 2009)), lo cual conlleva a una inmunosupresión duradera y severa. (Carvalho Valério, et al., 2012).

El virus despliega mecanismos que le permiten neutralizar y evadir la respuesta inmune innata y adaptativa. Estos mecanismos son los siguientes: (1) utilización de células del sistema inmune como vehículo de transporte a los nódulos linfáticos regionales, (2) replicación deletérea en subpoblaciones de linfocitos entre el primer y tercer día post infección (PI), (3) establecimiento de la viremia primaria asociada a leucocitos, (4) replicación masiva en órganos linfoides con agotamiento de la subpoblación Th1, y (5) establecimiento del cuadro multisistémico al séptimo día PI. (Céspedes, et al., 2010)

Puede seguir uno de dos caminos después de esto: 1) si la respuesta inmune es adecuada, y los anticuerpos alcanzan niveles adecuados, puede pasar de manera casi asintomática. 2) Si la respuesta es inadecuada, débil o tardía, el VMC invade todo el organismo, principalmente epitelios intestinal, urogenital, respiratorio y dérmico, así como el SNC, y glándulas endócrinas y exocrinas. El resultado de esto se manifiesta con una segunda fase febril y un alto grado de mortalidad, donde el virus persiste en los tejidos hasta la muerte. (Lorenzana Castro, 2008)

La infección de linfocitos depende de la Hemaglutinina viral, la cual reconoce y se une al receptor linfocitario CD150 o SLAM (Signaling Lymphocyte Activation Molecule). Este receptor se expresa en diferentes poblaciones celulares, por lo que explica el linfotropismo del virus, y la relevancia de la Hemaglutinina en la virulencia

y citopatogenicidad del virus. La unión del receptor con la Hemaglutinina es clave en la infección. (Céspedes, et al., 2010)

Al infectar a linfocitos y células periféricas mononucleares, el CDV bloquea al interferón y las citoquinas, lo cual disminuye la proliferación de células B y T. (Céspedes, et al., 2010)

Aproximadamente 2 a 4 días post infección, hay un aumento de partículas virales en amígdalas, y nódulos linfáticos retro faríngeos y bronquiales; sin embargo, hay una cantidad pequeña de células mononucleares infectadas en otros órganos linfoides. Durante los días 4 a 6 post infección, la replicación viral ocurre en el sistema linfático, médula ósea, timo, bazo, nódulos linfáticos, Placas de Peyer, Células de Kupffer, y células mononucleares alrededor de los vasos bronquiales y pulmonares. (Carvalho Valério, et al., 2012) De los días 2 a 6 se puede observar hipertermia debido a la replicación viral en los órganos linfoides, así como una leucopenia causada por la destrucción de células linfoides (Lorenzana Castro, 2008).

Después de la primera viremia (donde hay un pico febril que puede pasar inadvertido), ocurre una segunda en los 8 a 10 días post infección (Pinotti, et al., 2009), el CDV se disemina por el fluido Cefalorraquídeo y por vasos sanguíneos a tejidos parenquimatosos y SNC. Los linfocitos infectados infiltrados en el epitelio pueden liberar al virus, facilitando así el ingreso de este a las células epiteliales, y consecuentemente a sistema respiratorio, intestinal, endocrino, y urinario, así como SNC. (Pinotti, et al., 2009; Carvalho Valério, et al., 2012)

En esta etapa, ocurre el segundo pico febril, el cual va acompañado de conjuntivitis, puede haber presencia de tos seca que evoluciona a húmeda, hay ruidos respiratorios inferiores, secreción nasal y ocular serosa a mucopurulenta, depresión y anorexia. (Lorenzana Castro, 2008)

Al llegar el virus a SNC, hay una infección de macrófagos, la cual induce activación fagocítica local, la cual se caracteriza por sobreexpresión del MHC clase II, moléculas de adhesión (CD44), y por la producción de radicales libres, los cuales causan daño sobre la vaina de mielina. Hay un aumento de citoquinas pro inflamatorias (IL1 e IL6 principalmente), y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF); sin haber un aumento compensatorio en la expresión de citoquinas antiinflamatorias. (Céspedes, et al., 2010)

Esto lleva a un efecto negativo duradero sobre la población de TH1 y CD4+, así como un efecto citotóxico breve sobre TH2, CD8+, y CD25+. Los últimos se recuperan rápidamente e inician una respuesta inmune antiviral, infiltrando el parénquima del SNC, donde ejercen citotoxicidad local, que permite eliminar la infección entre los 14 y 21 días PI. Si la respuesta citotóxica es ineficiente, se establece una infección persistente no citolítica, lo que permite la diseminación del

virus en SNC, y la evasión de la respuesta inmune, causando lesiones crónicas inmunomediadas. (Céspedes, et al., 2010)

La recuperación de la población de TH1 y CD4+ ocurre entre las 6 y 7 semanas PI, la cual se caracteriza por acumulación perivascular progresiva de esta población, y la quimioatracción de monocitos y linfocitos citotóxicos y células plasmáticas. Esto lleva al establecimiento de un cuadro inflamatorio del SNC, potenciado por el acúmulo temprano de citoquinas pro inflamatorias y el daño inicial del sistema. La desregulación de la respuesta inmune TH1 es potenciada por la secreción de anticuerpos contra las proteínas virales y los antígenos de las lesiones crónicas, lo que produce un daño a través de la respuesta inflamatoria y citotóxica exagerada. Por lo tanto, sigue habiendo una producción de citoquinas pro inflamatorias, acompañadas de una inmunosupresión que facilita la difusión del virus a través del SNC. (Céspedes, et al., 2010)

La etapa crónica de la enfermedad se caracteriza por complicaciones inmunopatológicas. Desmielinización y daño al tejido puede ser causado por la liberación de citoquinas de las células T y B. La inflamación también se asocia a síntesis de inmunoglobulina. Los macrófagos (numerosos en lesiones por Distemper) juegan un rol importante en la extensión de las lesiones, particularmente en los oligodendrocitos. Esto es porque las células infectadas por el virus interactúan con los receptores de los macrófagos circundantes, lo cual resulta en la liberación de radicales reactivos por parte de los macrófagos, dañando de esta manera los oligodendrocitos. Es por esto por lo que la respuesta inmune humoral lleva a la destrucción de los oligodendrocitos. (Amude, et al., 2006)

Aunque el fenómeno inflamatorio está relacionado con la evacuación del virus de las lesiones, se ha demostrado que este persiste en áreas de la materia blanca que se encuentran fuera de la reacción inflamatoria de las lesiones desmielinizantes, o incluso en la periferia inmediata a dichas lesiones. Esta persistencia es la llave a la patogénesis de las lesiones crónicas, y contribuye al mantenimiento y progresión de dichas lesiones. (Amude, et al., 2006)

Se ha demostrado que el virus persiste en el SNC porque libera pocas partículas víricas al espacio extracelular durante su replicación, por lo que a pesar de que los macrófagos atraen la respuesta inmune antiviral, las áreas en donde se lleva a cabo la replicación viral no se ven afectadas. Se ha visto que esto es la principal diferencia entre cepas virulentas y atenuadas del virus. (Amude, et al., 2006)

CUADRO CLÍNICO

Tiene un periodo de incubación de 14 a 18 días. (Rudd, et al., 2006; Ferreyra Poicón, 2013).

Al ser una enfermedad sistémica, presenta signos inespecíficos, asociados al sistema que afecta, como lo son: Elevación de la temperatura, anorexia, enrojecimiento de mucosas nasal y conjuntival, pérdida de peso, diarrea y vómito, descarga serosa nasal y ocular, signos respiratorios como lo son tos, estornudos, y finalmente signos neurológicos que son lo que finalmente pueden llevar a la sospecha de infección por el virus. Entre estos se caracterizan movimientos involuntarios, mioclonos, cambios en el estado de consciencia y cuadros convulsivos cada vez más frecuentes (Ferreyra Poicón, 2013) .

La eliminación del virus comienza a partir del séptimo día en secreciones, exudados y fluidos corporales a partir del séptimo día postinfección (PI) (Lorenzana Castro, 2008), y puede ocurrir infección transplacentaria (Appel & Summers, 1999; Pinotti, et al., 2009).

El curso de la enfermedad depende de las características del virus (atenuación, tropismo, y polimorfismo genético), y del sistema inmune del hospedero (grado de madurez, refuerzo, especificidad, y eficiencia) (Céspedes, et al., 2010). La expectativa de sobrevivida es muy baja, con una mortandad del 85%. Los animales que logran sobrevivir a la infección son inmunes de por vida (Bogdanchikova, et al., 2016).

INFECCIÓN EN SNC

El virus llega al SNC a través de la barrera hematoencefálica, ante una severa inmunosupresión (Céspedes, et al., 2010). Al llegar a este punto, hay un proceso temprano de desmielinización no inflamatoria, la cual está asociada a replicación viral en astrocitos y en la microglia. Infecta algunos oligodendrocitos, en los que interfiere con sus funciones, causando un desequilibrio metabólico que conduce a una depresión en la síntesis de mielina. Hay apoptosis y citólisis inducida por el virus en la materia gris del cerebelo. (Céspedes, et al., 2010) Como había sido mencionado anteriormente, la misma respuesta inmune causa un daño sobre la vaina de mielina.

La manifestación neurológica puede ocurrir de manera simultánea a los signos sistémicos o comenzar de una a tres semanas después de la recuperación de la enfermedad sistémica. (Amude, et al., 2006)

Los signos sistémicos incluyen anorexia, fiebre, descarga serosa ocular y nasal, tos, disnea, vómito y diarrea. Estos signos pueden manifestarse en varias presentaciones, y dependen de la virulencia del virus, condiciones ambientales, edad, y estado del sistema inmune. (Amude, et al., 2006)

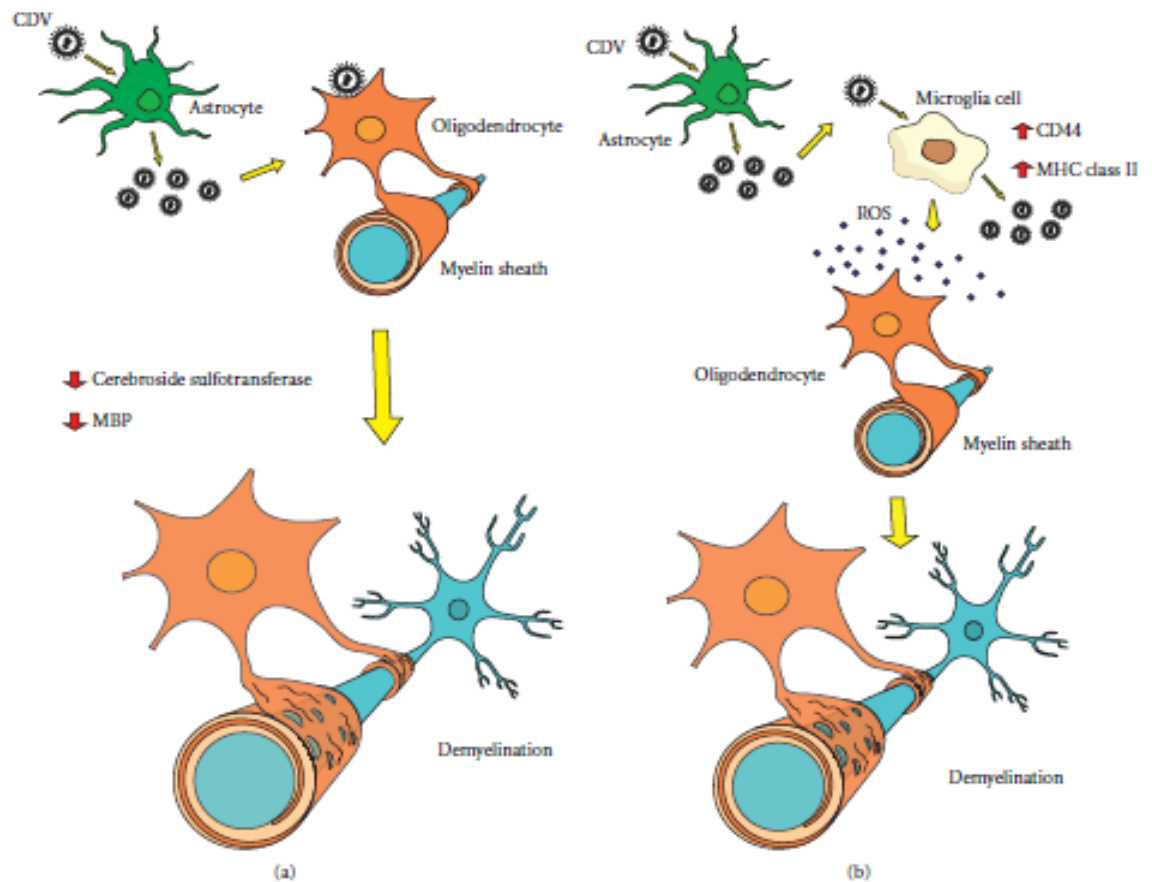
El tipo de signos neurológicos dependen de la distribución del virus en el SNC, y la localización de las lesiones. (Amude, et al., 2006). Una forma de presentación de convulsiones en el moquillo es cuando el animal presenta hiper salivación, y sus mandíbulas se mueven semeando el mascar chicle. Puede presentar movimientos involuntarios en extremidades y ojos. (Lorenzana Castro, 2008)

El virus afecta materia blanca y gris, por lo que una gran variedad de signos neurológicos puede ser observados; cambios en comportamiento, convulsiones, ataxia e hipermetría (signos de daño al cerebelo), y signos de daño vestibular (cabeza inclinada, incapacidad para mantenerse de pie), déficit visual, paresis, parálisis, debilidad en los miembros, y mioclonos. (Amude, et al., 2006)

Se describen 4 formas secuenciales de los eventos patológicos desarrollados en una escala temporal, los cuales se caracterizan por diferencias en características histo e inmunopatológicas:

- Lesiones agudas no inflamatorias carentes de desmielinización
- Lesiones subagudas no inflamatorias, marcan el inicio del daño sobre la vaina de mielina
- Lesiones subagudas inflamatorias
- Lesiones crónicas inflamatorias.

En las lesiones no inflamatorias, hay infección de astrocitos y microglia; esto conduce a la sobreexpresión del CD44 y de su ligando, metaloproteinasas de matriz (MMP). Esta interacción conduce a la apertura de la barrera hematoencefálica, que junto a la secreción de citoquinas promueve el inicio del proceso inflamatorio en meninges y parénquima de SNC. En las lesiones inflamatorias, hay sobreexpresión de los inhibidores de metaloproteinasas (TIMP) e inhibición del CD44. (Céspedes, et al., 2010)



Representación de mecanismos involucrados en el proceso de desmielinización en la forma aguda de CDV. A) Desmielinización primaria: acción directa del virus en los oligodendrocitos. B) Desmielinización secundaria: acción indirecta del CV en los oligodendrocitos y vaina de mielina.

CDV: Virus de Distemper Canino. PBM: Proteína básica de mielina. ROS: radicales libres

Tomado de (Carvalho Valério, et al., 2012)

La presentación neurológica (Encefalitis) se divide en las siguientes clasificaciones de acuerdo con el rango de edad que afecta (Amude, et al., 2006; Headley, et al., 2009):

- Perro Joven
- Encefalitis Post Vacunal
- Perro Adulto
- Encefalitis del perro viejo (ODE)

La Encefalitis post vacunal es una condición rara, que se presenta en animales jóvenes, menores a seis meses de edad. Está asociada a vacunas con Virus Vivos Modificados. El periodo de presentación es de 7 a 15 días post vacunación, y se cree que resulta de: 1) la atenuación insuficiente del virus, causando una infección subsecuente del SNC; 2) la existencia de una infección del CDV latente, anterior a la vacunación; 3) una susceptibilidad mayor del paciente. (Amude, et al., 2006)

En el perro adulto, (edad de cuatro a ocho años), el CDV puede producir una encefalomiелitis multifocal, la cual se caracteriza por un curso crónico. Puede afectar a animales vacunados. Esta manifestación neurológica no es precedida ni coincide con los signos sistémicos. La presentación inicial consiste en debilidad, incoordinación generalizada, y caídas ocasionales (Lorenzana Castro, 2008). Estos signos progresan hasta poder llegar a tetraplejía (Amude, et al., 2006). Además, pueden presentar atrofia muscular con debilidad generalizada, intolerancia al ejercicio y reflejos disminuidos o ausentes, lo que puede tener similitud con una enfermedad neuromuscular (Marcasso, et al., 2017). El estado mental del paciente es normal (Amude, et al., 2006) . Puede haber recuperación de este tipo de infección.

La Encefalitis del Perro Viejo (ODE) es una encefalitis rara, subaguda o crónica, progresiva, con una incidencia baja (Lorenzana Castro, 2008). Se cree que es causada por una infección del CDV. Afecta a perros mayores de 6 años, (Astete Torrejón, 2011) y no tiene presentación de signos sistémicos. Los únicos signos son lesiones a nivel cortical y subcortical, como lo son deficiencia visual, depresión, andar en círculos sin aparente motivo, presionar la cabeza contra ciertos objetos (Headley, et al., 2009). Hay ataxia, movimientos en círculos, presión de la cabeza contra objetos y cambios de personalidad en los cuales no hay respuesta a estímulos externos o hay falta de reconocimiento hacia los dueños (Lorenzana Castro, 2008). En contraste a los signos asociados con encefalomiелitis aguda o crónica en perros jóvenes, lesiones en el tallo cerebral y la médula espinal están ausentes. Los cambios histopatológicos son similares a la esclerosis múltiple en el humano. (Amude, et al., 2006). Estos animales no son infecciosos, pero su recuperación es muy difícil.

El virus causa lesiones multifocales en materia blanca y gris del SNC. Generalmente, predominan las lesiones en materia blanca, pudiendo estar ausentes las lesiones en materia gris (Astete Torrejón, 2011). En la materia gris, el CDV infecta neuronas, causando la muerte de estas. De igual manera, una hipoxia-isquemia asociada a las convulsiones presentadas en la etapa neurológica porci causa la muerte de neuronas. En la materia blanca, las lesiones se caracterizan por la pérdida selectiva de vainas de mielina (Amude, et al., 2006).

Las lesiones desmielinizantes iniciales se desarrollan durante un periodo de inmunosupresión severa y no son inflamatorias. Son inducidas directamente por el virus al replicarse este en las células de la materia blanca. (Amude, et al., 2006) Las

lesiones posteriores, se caracterizan por un incremento de células inflamatorias, principalmente mononucleares, y coinciden con la recuperación del sistema inmune, y es lo que se conoce como el estadio crónico de la enfermedad (Vandeveldde & Zubriggen, 2005). En este momento, las citoquinas pro inflamatorias se encuentran elevadas, mientras que las anti inflamatorias se encuentran en niveles bajos a normales, causando que haya una concentración de linfocitos y células plasmáticas. Estas células se acumulan alrededor de vasos sanguíneos, formando manguitos perivasculares, invadiendo el parénquima. Estas reacciones inflamatorias en las lesiones desmielinizantes causan que el daño se extienda, pudiendo llegar a causar necrosis. (Amude, et al., 2006)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico presuntivo puede no ser posible en casos subclínicos, o en casos poco severos. En casos más severos, el conjunto de signos como lo son: inflamación conjuntival, diarrea, signos nerviosos, estertores respiratorios, y enfermedad con una duración mayor a tres semanas, son sugestivos de Distemper Canino. (Doo, et al., 2006)

El diagnóstico final se basa en el hallazgo de antígenos virales en fluidos corporales. Sin embargo, en las etapas subagudas o crónicas de la enfermedad, puede haber falsos negativos. El antígeno no se detecta en la sangre periférica de seis de cada siete perros con signos sistémicos únicamente, y en cinco de cada 13 perros con signos sistémicos y neurológicos. En perros con sólo signos nerviosos no se encuentra el antígeno en sangre periférica ni en fluidos corporales. (Amude, et al., 2006)

Recientemente el PCR ha sido introducido como un método de diagnóstico. Se ha utilizado orina, suero, sangre entera, y líquido cerebro espinal para la detección del virus en perros con signos concordantes con la enfermedad. La sensibilidad de la prueba varía de acuerdo con la muestra analizada. En sangre entera y suero hay una sensibilidad de 88-86 por ciento respectivamente. La muestra de orina en perros sin mioclonos tiene una sensibilidad de cuatro por ciento. (Amude, et al., 2006) Permite detectar el RNA viral, y puede resultar positiva incluso cuando el aislamiento viral y la inmunofluorescencia no logran detectar al virus. (Lorenzana Castro, 2008) En un análisis elaborado por Doo Kim y otros, se encontró que el PCR no pudo aislar rastros del virus en el líquido cefalorraquídeo a través de todo el periodo experimental. En sangre periférica, se aisló el virus en 2 de 7 perros 3 días post infección, y se encontró en todos los perros en los días 6 a 9 post infección. Después de esto, solo se detectó en 5 de cada 7 perros. En muestras de conjuntiva, el CDV se detectó en días 1 a 14 post infección en todos los perros. En muestras de orina, a partir del día 6 post infección, se aisló el virus en todos los perros. (Doo, et al., 2006)

También se usa inmunofluorescencia directa (IFD) en fluidos corporales. Sin embargo, esta prueba puede confirmar el Distemper solo en la tercera semana post infección, ya que después de este periodo el virus desaparece de las células epiteliales. Por lo tanto, en formas subagudas o crónicas de la enfermedad, esta técnica resulta en falsos negativos. No detecta cepas vacunales, ya que estas no se diseminan hacia el tejido linfoide (Amude, et al., 2007; Lorenzana Castro, 2008; Del Puerto, et al., 2010) .

En 2015, Kapil y Neel determinaron que en perros vacunados que presentan la enfermedad en fase respiratoria, un test de inmunofluorescencia directa sobre los anticuerpos en epitelio externo (nasal, conjuntival y genital) puede ser un indicador de pronóstico clínico. Encontraron que, en resultados negativos, había un 80 por ciento de posibilidad de recuperación total después de terapia sintomática, en comparación con el 55 por ciento de posibilidades en aquellos casos en el que el test resultó positivo (Kapil & Neel, 2015).

El examen serológico no ha sido de mucha utilidad en el diagnóstico del Distemper, ya que puede haber presencia de anticuerpos como resultado de una vacuna anterior o de inmunidad pasiva transmitida por la madre al cachorro (Lorenzana Castro, 2008; Nghiem & Schatzberg, 2010). Por otro lado, durante el Distemper agudo, los anticuerpos pueden estar disminuidos debido a las propiedades inmunosupresoras del CDV. (Amude, et al., 2007) .

La prueba ELISA detecta anticuerpos IgG o IgM, aunque puede dar falsos positivos si la mascota ha sido vacunada en los últimos meses con VMC, o si ha cursado con una infección subclínica (Del Puerto, et al., 2010; Linares-Villalba, et al., 2010) .

A través de medios hematológicos, la biometría hemática puede encontrarse una leucopenia severa y linfopenia. Esto resulta en una inmunosupresión, la cual incrementa la susceptibilidad del huésped para infecciones oportunistas. (Carvalho Valério, et al., 2012) En casos agudos se encuentra linfopenia, trombocitopenia, y puede haber monocitos aumentados (Appel & Summers, 1999). En ocasiones, se pueden observar inclusiones intracitoplasmáticas en linfocitos, monocitos y eritrocitos, aunque la ausencia de estos no excluye la presencia del virus (Linares-Villalba, et al., 2010).

Pruebas rápidas, las cuales detectan antígenos específicos en 10 minutos a partir de muestras de fluidos ocular y nasal. Las hay de diferentes laboratorios. Estas tienen una sensibilidad de 98.6 por ciento y especificidad del 100 por ciento. Pueden ser almacenadas a temperatura ambiente por un promedio de 18 meses tras su fabricación (VetAll Laboratories, 2008).

PREVENCIÓN

La inmunización por vacunación es la única forma de control para el moquillo canino. Vacunas de virus vivo modificado inducen una inmunidad duradera (Ford, 2007; Lorenzana Castro, 2008), mientras que se ha comprobado que vacunas con virus del moquillo canino inactivado no ofrecen dicha protección (Appel & Summers, 1999).

Aunque la vacuna ofrece una inmunidad prolongada, esta no es de por vida. Los perros que no son revacunados regularmente pierden la protección que esta ofrece, y pueden infectarse después de eventos de alto estrés, inmunosupresión, y exposición a lugares altamente contaminados (Bogdanchikova, et al., 2016). El programa de vacunación comienza entre las 5 y 6 semanas de edad, con vacuna viva atenuada de moquillo canino, la cual también incluye parvovirus canino, adenovirus canino tipo 2, y puede incluir virus de parainfluenza canino. A partir de las 8 semanas, se incluye leptospira no viva (Simón Valencia, et al., 2009). Se aplica una revacunación cada 6 a 12 meses durante toda la vida del animal.

En animales correctamente inmunizados, la infección es incapaz de establecer un estado de inmunosupresión, gracias a la respuesta inmune desarrollada, la cual elimina cepas virulentas antes del establecimiento de estas. (Céspedes, et al., 2010) Actualmente no existe una vacuna que cubra todas las vías de infección viral debido a que: 1) las polivalentes convencionales estimulan la secreción de Anticuerpos IgG, los cuales tienen limitada difusión a superficies mucosas; 2) a la variabilidad genética (polimorfismo del virus); 3) a la diferencia las cepas vacunales y los brotes epidémicos en las poblaciones de caninos domésticos y silvestres de todo el mundo (Céspedes, et al., 2010).

En 2017, se realizaron pruebas con una vacuna recombinante de rabia la cual había sido probada anteriormente en ratones (Touihri, et al., 2012), con virus inactivado de rabia, con glicoproteínas (de fusión y adhesión) del CDV. Se encontró que los hurones salvajes que fueron inoculados con esta vacuna quedaron inmunizados contra la cepa más reciente del virus, mientras que los animales que fueron inoculados con una vacuna conteniendo sólo el virus de la rabia y con la proteína de adhesión del CDV, fallecieron al enfrentarse al virus (da Fontoura, et al., 2017).

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento antiviral eficaz. Se da tratamiento de soporte con antibióticos de amplio espectro para prevención de infecciones bacterianas secundarias en tracto respiratorio y digestivo (Bogdanchikova, et al., 2016). Se recomienda la terapia de fluidos y electrolitos en caso de deshidratación y el uso de antipiréticos. Además del uso de antioxidantes, vitaminas E, B, y A para minimizar el daño sobre la vaina de mielina, mientras que se debe restringir el uso de vitamina C, ya que potencializa la respuesta de Th1, en la activación de las células T (a los 21 días PI), lo cual promueve el daño inmunomediado. (Céspedes, et al., 2010). Además, se utiliza medicación anticonvulsiva la cual se recomienda una vez iniciada la enfermedad sistémica, antes del inicio de crisis convulsivas (Pinotti, et al., 2013).

En 2017, Delucchi y otros estudiaron el efecto del probiótico *Lactobacillus murinus* (LbP2) en 19 perros de 2 meses de edad cursando con diarrea asociada a Distemper canino. Los probióticos son micro organismos vivos cuya ingesta como suplementos a la dieta, estimulan el desarrollo de la flora microbiana en el intestino (de las Cagigas Reig & Blanco Anesto, 2002). Se confirmó el diagnóstico de Distemper mediante un test rápido. A un grupo (n=7) se le dio un placebo, que contenía leche en polvo. Al otro grupo (n=19) se le dio el probiótico a dosis de 5×10^9 . Se diluyó estos en 5 ml de agua, y se administraron cada 24 horas por 5 días. Se analizó consistencia de heces, frecuencia de las deposiciones, apetito y estado mental (alerta o deprimido). Se encontró que, en el grupo del placebo, 2 perros decayeron, 3 se mantuvieron estables y 2 mejoraron. En el grupo de lactobacilos, 7 se repusieron, 1 decayó y 3 se mantuvieron estables. Hubo diferencias marcadas en estado mental y apetito, así como consistencia de las deposiciones. Se observó también un mayor periodo entre deposiciones en el grupo de lactobacilos. A pesar de que sugieren mayores estudios, se cree que el uso de lactobacilos en conjunto con el tratamiento de soporte puede mejorar la evolución del paciente afectado por el virus (Delucchi, et al., 2017).

En perros con signos neurológicos, el tratamiento no da un resultado satisfactorio. El uso de sedantes y anticonvulsivos puede mejorar los signos clínicos, pero no tienen efecto curativo, y estos signos avanzan con el tiempo.

En años recientes se han comenzado a utilizar Interferones en el tratamiento del moquillo canino. Estos actúan como mediadores celulares, induciendo un estado de resistencia viral en la célula. En veterinaria se emplea el Interferón Omega Recombinante Felino (Lorenzana Castro, 2008). En 2008, Lorenzana Castro y otros realizaron pruebas con el uso del interferón omega recombinante felino en casos de moquillo canino diagnosticados con prueba serológica, sin signos neurológicos. En estos 3 análisis, con un total de 73 pacientes, se obtuvo un 74 por ciento de recuperación (en dónde la condición general se normalizó sin exhibir signos neurológicos). (Lorenzana Castro, 2008)

Además de estas, la azatioprina (un inmunosupresor que inhibe los linfocitos activados (Aixela, 2007)) ha sido utilizada para controlar el daño inmunomediado al sistema nervioso, y se ha observado que disminuye la presentación del cuadro neurológico, aumentando la sobrevida, a dosis no mayores de 1 mg/kg cada 24 horas por 15 días (Aixela, 2007; Céspedes, et al., 2010; Ferreyra Poicón, 2013). En análisis controlados, se ha comprobado que el resultado del uso de la azatioprina ha sido altamente satisfactorio, mostrando una mejoría significativa en las primeras 48 a 72 horas, al remitir la temperatura promedio a 38 °C, así como los cuadros digestivos, y disminuyendo signos nerviosos en el 90 por ciento de los pacientes, dando el alta médica en 21 días (Aixela, 2007; Céspedes, et al., 2010; Ferreyra Poicón, 2013). En los casos más graves, hubo secuelas nerviosas como incoordinación o tic nervioso (Céspedes, et al., 2010; Ferreyra Poicón, 2013).

En 2013, Pinotti y otros evaluaron el efecto de dos tratamientos lipopolisacáridos bacterianos (LPSB) y Azatioprina (AZP). Los LPSB son sustancias inmunoestimulantes que constituyen la pared celular de bacterias gram negativas. Estimulan a los macrófagos y la secreción de citoquinas, así como estimulan la división de células B (Pinotti, et al., 2013). En total utilizaron 131 caninos mayores a dos meses de edad, con diagnóstico de Distemper confirmado por inmunofluorescencia directa, tratados con terapéutica de sostén (consistiendo en antibióticos de amplio espectro, electrolitos, vitaminas y antieméticos), terapéutica de sostén más LPSB a dosis de 1 ml/10 kg dosis que fue repetida a las 48 horas, y terapéutica de sostén más AZP a dosis de 1 mg/kg/ día durante 10 días consecutivos. En el grupo de terapéutica de sostén, un 71 por ciento mostró evolución favorable, mientras que el resto fue desfavorable. En el grupo de Sostén + LPSB un 79 por ciento mostró evolución favorable, y en el grupo Sostén-AZP, el 76% mostró evolución clínica favorable.

Adicionalmente, en otros estudios realizados en 2008 por El-Gallad , se ha investigado el efecto de la Ribavirina y el Aciclovir en el CDV, en los cuales se encontró que el tratamiento con Ribavirina y Aciclovir a dosis de 200 µg/animal intramuscular cada 24 horas (El-Gallad, 2008).

Se determinó que la Ribavirina y el Aciclovir no tienen toxicidad celular, y causan un descenso en la acumulación de RNA viral dependiente de tiempo y dosis (Bogdanchikova, et al., 2016). Hubo mejoría de los animales tratados con estos medicamentos a partir del segundo día, en donde hubo normalización de la temperatura (El-Gallad, 2008).

A dosis de 200 µg para Aciclovir y Ribavirina, hubo una recuperación de 100 por ciento de los animales tratados.

Ribavirina .- suprime la síntesis de ARN viral e inhibe la actividad de polimerasa viral- Vidal Vademecum Spain, 2016

Aciclovir .- es utilizado en el tratamiento herpes virus humano, ya que inhibe la replicación viral al interferir con la polimerasa . Vidal, Vademecum Spain, 2016

En 2017, Wu Z-M et al. analizaron la eficacia del ácido cafeico. Este es un compuesto encontrado principalmente en el café y vino el cual tiene efectos antiinflamatorios y antivirales (WebMD, LLC, 2017). Desarrollaron cultivos de CDV en células Vero a 37 °C, estableciendo tres grupos con tratamiento; Ácido Cafeico, Ribavirina, y la combinación, y un grupo control (sin tratamiento). Se evaluaron resultados mediante PCR y cuantificación de ARN a las 24, 48 y 72 horas PI. Encontraron que el ácido cafeico actúa como un inhibidor del CDV a dosis de 32 – 64 µg/ml en conjunto con 8 – 32 µg/ml de Ribavirina en las primeras 24 a 72 horas PI, disminuyendo en total la síntesis de ARN viral de 59-86 por ciento. Por sí solo, el Ácido Cafeico ejerce un efecto inhibidor a dosis de 100 a 200 µg/ml, mientras que la Ribavirina por sí sola se administró a dosis de 200 µg/ml antes de ver un efecto antiviral en las primeras 24 a 72 horas PI. El ácido cafeico por sí solo inhibe la acumulación de ARN viral durante el ciclo de replicación intracelular, mientras que, en conjunto con la Ribavirina, inhibió la fase replicativa intra y extra celular (Wu, et al., 2017).

Lanave et. al en 2017, estudiaron la efectividad del Boceprevir (un inhibidor de proteasas (Venkatraman, 2012)) y Ribavirina durante la fase de replicación del CDV in vitro. Cultivaron al virus en células Vero a 37°C durante 24 horas, y estudiaron la actividad antiviral de Ribavirina a 20 µg/ml (RIB 20) y del Boceprevir a 2.5 µg/ml (BOCE 2.5) por sí solos y combinados. Como grupo control se dejó un cultivo sin tratamiento. Se comprobó la presencia del virus activo mediante PCR. Se encontró que por sí solos, tanto RIB 20 como BOCE 2.5 no tuvieron efecto significativo sobre la población viral (redujeron el crecimiento en 0.5 y 1 log 10 / µl respectivamente), mientras que, usados en conjunto, hubo una reducción importante en la población CDV (3.4458 logs por µl) (Lanave, et al., 2017).

Las nanopartículas de plata (AgNP) han emergido como agentes antivirales novedosos. Tienen potencial antimicrobiano, y se ha comprobado su eficacia contra virus, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B, y virus del herpes simple al inhibir la adhesión viral a las células huésped (Galdiero, et al., 2011; Lara, et al., 2011; Bogdanchikova, et al., 2016).

A finales de 2015, se realizó un experimento en donde se utilizó AgNP para tratar a perros diagnosticados con CDV. Estos perros fueron evaluados, antes, durante y después del tratamiento. Las AgNP fueron preparadas de una solución concentrada diluida en agua potable, la cual es estable por dos años a 4°C. La concentración utilizada fue de 1.8 mg/ml/kg cada 24 horas por 7 a 15 días en perros sin signos neurológicos, y de 3.6 mg/ml/kg cada 12 horas en animales con daño neurológico por 25 a 28 días. Hubo otro grupo control, el cual no fue tratado con AgNP. Se encontró que, entre los animales sin signos neurológicos tratados, el 90% tuvo recuperación de motilidad y apetito después de 7 días, aunque continuó la presencia de otros signos. En el día 10, se observó recuperación total en estos animales sin secuelas. De los animales con signos neurológicos (15), uno mostró recuperación total después de 28 días con el tratamiento; dos fallecieron por eutanasia a petición de los dueños, y el resto falleció a consecuencia de la enfermedad. De estos 15 animales, sólo uno se recuperó sin secuelas. Esto indicó

que los animales tratados en la primera etapa de la enfermedad (sin signos neurológicos) tienen mejores expectativas que aquellos que ingresan mostrando signos neurológicos (Bogdanchikova, et al., 2016).

Trejo-Avila en 2014 (2014) y otros realizaron un experimento utilizando el Fucoidan (un polisacárido sulfatado que se encuentra en pared celular de algas cafés, el cual probablemente inhiba la replicación viral al evitar la fusión celular-viral en células Vero (células derivadas del riñón del mono verde Africano, las cuales se utilizan en investigación microbiológica como formas de cultivo bacteriológico y viral (Ammerman, et al., 2008)). Encontraron que a dosis de 10 µg/ml no había citotoxicidad en células Vero. Al introducir cultivos del CDV a placas con dosis de .1 – 10 µg/ml había inhibición viral desde la dosis baja de .1 µg/ml (Trejo-Avila, et al., 2014).

CONCLUSIÓN

En México, a pesar de ser una enfermedad de reporte obligatorio, no se hace debido a que no se realizan las pruebas de diagnóstico, dejando el diagnóstico como presuntivo.

La mutación del virus ha traído como consecuencia la presentación de la enfermedad en otras especies, ya no sólo en los caninos, como era antes. Esto, por lo tanto, ha traído una mayor variabilidad genética, presentando así cepas virales más agresivas, frente a las cuales la vacuna polivalente que se ha utilizado hasta ahora no puede brindar una protección efectiva, presentándose la enfermedad incluso en animales vacunados.

Aunque las vacunas actuales no puedan garantizar una protección total frente a la enfermedad, hay estrategias epidemiológicas para aumentar la cobertura de inmunización, como la vacuna recombinante de virus de la rabia con CDV que, al aplicarse el refuerzo anual, cubriría a toda la población canina, disminuyendo la incidencia de esta enfermedad.

El tratamiento en etapas iniciales es imperativo para mejorar el pronóstico del paciente, por lo que se requiere un diagnóstico temprano, el cual, al presentar signos generalizados, puede verse complicado. Por lo tanto, se sugieren pruebas diagnósticas rutinarias, las cuales en la actualidad son rápidas, más baratas y altamente sensibles. Ya que, de lo contrario, podemos sospechar de Distemper hasta la presentación de signos nerviosos, momento en el que el pronóstico ya es reservado, y el diagnóstico puede complicarse ante la posibilidad de falsos negativos.

Las pruebas rápidas tienen un costo promedio de USD \$1.5 por unidad y arrojan un resultado acertado en un tiempo corto, de 10 minutos. Es por esto por lo que, al detectar los antígenos virales en las descargas nasal y ocular, resultan una herramienta útil para diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad, logrando de esta manera, dar un inicio al tratamiento rápidamente.

En caso de iniciar tratamiento en fases tempranas, previo a aparición de signos nerviosos y en conjunto con tratamiento de soporte, el interferón puede ser una opción buena, aunque algo costosa (un costo aproximado de \$2300 pesos M.N. promedio por ampolleta).

El Aciclovir puede ser una segunda opción más económica (\$230 M.N. promedio por 35 tabletas de 400 mg) en conjunto con la Ribavirina (\$1500 M.N. promedio por 50 comprimidos de 200 mg).

Una vez iniciados los signos nerviosos, la Azatioprina es buena opción al ser un medicamento que ayuda a controlar el daño inmunomediado (\$1000 M.N. promedio por 100 comprimidos de 50 mg).

Por último, la eutanasia puede ser una opción. Esta debe ser la última opción, en un caso en que el paciente está sufriendo sin posibilidad o con posibilidad remota de mejoría, y en la que el cliente la solicita. Se debe de comentar con el cliente esta opción, siempre como una última alternativa y no como primera instancia, tomando en cuenta estado físico y anímico del paciente, habiendo evaluado a fondo a este, y haber valorado otras opciones de tratamiento y apoyo. De ser la elección, debe ser realizada de una manera seria, en un lugar tranquilo, en donde no haya estímulos negativos que pongan ansioso al animal. Este debe ser sedado previamente a la aplicación de la dosis letal de fármacos, en donde la mejor elección es tranquilizante y un fármaco como lo puede ser el pentobarbital sódico (Pallarols, et al., 2012), causando de esta manera una muerte rápida y no dolorosa.

Para concluir, el mejor abordaje médico al moquillo es la prevención, la cual evita mayores costos a propietarios. Si se presenta un caso en la clínica, es necesario valorar y agotar todas las alternativas de tratamiento, antes de optar por la eutanasia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aixela, J. C., 2007. Efecto antivírico de la azatioprina en casos de moquillo canino. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales, Revista oficial de AVEPA*, pp. 142 - 144 .
- Ammerman, N. C., Beier-Seexton, M. & Azad, A. F., 2008. Growth and Maintenance of Vero Cell Lines. *Current Protocols in Microbiology*, Noviembre.pp. 1-10.
- Amude, A., Alfieri, A. & Alfieri, A., 2007. Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis presented without characteristic signs of the disease. *Research in Veterinary Science*, pp. 416 - 422.
- Amude, A. M., Alfieri, A. A. & Alfieri, A. F., 2006. The Nervous Form of Canine Distemper. *Veterinária e Zootecnia*, pp. 125 - 136.
- Appel, M. & Summers, B., 1999. Distemper canino: estado actual. *IVIS - Recent Advances in Canine Infectious Diseases*, pp. 1-5.
- Astete Torrejón, J. M., 2011. *Patogenia del Virus del Moquillo Canino: virusberriostecharay*. [En línea]
Available at: <http://virusberriostecharay.blogspot.mx/2011/12/patogenia-del-moquillo-canino-jhonny.html>
[Último acceso: 28 Agosto 2017].
- Bogdanchikova, N. y otros, 2016. Silver nanoparticles composition for treatment of distemper in dogs. *International Journal of Nanotechnology*, Enero, 13(1-3), pp. 225-235.
- Bonami, F., Rudd, P. A. & Messling, V. V., 2007. Disease Duration Determines Canine Distemper Virus Neurovirulence. *Journal of Virology*, Noviembre, 81(21), pp. 12066 - 12070.
- Carvalho Valério, O. y otros, 2012. Immunopathogenic and Neurological Mechanisms of Canine Distemper Virus. *Advances in Virology*, pp. 1-10.
- Céspedes, P., Cruz, P. & Navarro, C., 2010. Modulación de la respuesta inmune durante la infección por virus distemper canino: implicancias terapéuticas y en el desarrollo de vacunas. *Archivos Medicina Veterinaria*, pp. 15-28.
- da Fontoura, B. R. y otros, 2017. *Inactivated Recombinant Rabies Viruses Displaying Canine Distemper Virus Glycoproteins Induce Protective Immunity against Both Pathogens*. [En línea]
Available at: <http://jvi.asm.org/content/91/8/e02077-16.full.pdf+html>
- de las Cagigas Reig, A. L. & Blanco Anesto, J., 2002. Prebióticos y Probióticos, Una relación Beneficiosa. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 16(1), pp. 63-68.
- de Vries, R. D., Paul Duprex, W. & de Swart, R. L., 2015. Morbillivirus Infections: An Introduction. *viruses*, pp. 699-706.
- Del Puerto, H. L. y otros, 2010. Canine distemper virus detection in asymptomatic and non vaccinated dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 30(2), pp. 139 - 144.

- Delucchi, L., Fraga, M. & Zunino, P., 2017. Effect of the probiotic *Lactobacillus murinus* Lb P2 on clinical parameters of dogs with distemper-associated diarrhea. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 81(2), pp. 118-121.
- Doo, K. y otros, 2006. Comparison of Tissue and Fluid Samples for the Early Detection of CDV in Experimentally Infected Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, pp. 877-879.
- El-Gallad, S., 2008. Investigation of the Antiviral Effect of Ribavirin and Acyclovir on Canine Distemper and Infectious Canine Hepatitis Viruses. *Suez canal veterinary medicine journal*, XIII(2), pp. 555-564.
- Ferreya Poicón, E., 2013. Uso de la Azatioprina en el tratamiento del Distemper Canino. *REDVET Revista Electrónica de Veterinaria*, 14(1), pp. 1-3.
- Ford, R. B., 2007. Vacunación canina. En: *Tratado de Medicina interna veterinaria - Enfermedades del perro y el gato*. Madrid: Elsevier.
- Galdiero, S. y otros, 2011. Silver Nanoparticles as Potential Antiviral Agents. *Molecules*, 16(10), pp. 8894-8918.
- Gámiz-Mejía, C., Simón-Martínez, J. & Fajardo-Muñoz, R., 2012. Identificación de nuevas genovariantes del virus del distemper canino mediante el análisis del gen de la nucleocápside en perros del Estado de México. *Archivos Medicina Veterinaria*, pp. 53-58.
- Headley, S. A. y otros, 2009. Molecular detection of Canine distemper virus and the immunohistochemical characterization of the neurologic lesions in naturally occurring old dog encephalitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, Septiembre, Issue 21, pp. 588-597.
- Kapil, S. & Neel, T., 2015. Canine Distmper Virus Antigen Detection in External Epithelia of Recently Vaccinated, Sick Dogs by Fluorescence Microscopy is a Valuable Prognostic Indicator. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(2), pp. 687-691.
- Lanave, G. y otros, 2017. Ribavirin and boceprevir are able to reduce Canine distemper virus growth in vitro. *Journal of Virological Methods*, pp. 1-16.
- Lara, H. H., Garza-Treviño, E. N., Ixtepan-Turrent, L. & Singh, D. K., 2011. Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds. *Journal of Nanobiotechnology*, Agosto, pp. 1-8.
- Latha, D. y otros, 2007. Assessment of canine distemper virus infection in vaccinated and unvaccinated dogs. *Indian Journal of Biotechnology*, Volumen 6, pp. 35-40.
- Lempp, C. y otros, 2014. New Aspects of the Pathogenesis of Canine Distemper Leukoencephalitis. *Viruses*, 6(7), pp. 2571-2601.
- Linares-Villalba, S. E., Correa-Salgado, A. M. & Velásquez-Garzón, L. H., 2010. Diagnóstico de moquillo canino con la prueba Dot-ELISA. *Veterinaria y Zootecnia*, 4(2), pp. 77-84.
- Lorenzana Castro, L. C., 2008. Actualización en la Terapéutica del Moquillo Canino. *Virbac al Día - Animales de Compañía*, pp. 1-8.

Marcasso, R. A. y otros, 2017. Possible Participation of Canine Distemper Virus in the Development of Neuromuscular Disease in an Adult Dog. *Pakistan Veterinary Journal*, 37(1), pp. 114-116.

Medline, 2015. *Enfermedad ósea de Paget: Medline Plus*. [En línea]
Available at: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000414.htm>
[Último acceso: 1 Agosto 2017].

Nghiem, P. P. & Schatzberg, S. J., 2010. Conventional and molecular diagnostic testing for the acute neurologic patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(1), pp. 46-61.

Oraggi, F. y otros, 2012. Emergence of Canine Distemper Virus Strains with Modified Molecular Signature and Enhanced Neuronal Tropism Leading to High Mortality in Wild Carnivores. *Veterinary Pathology*, 49(6), pp. 913 - 929.

Pallarols, E., Sánchez, A. & Lluís, S., 2012. *Eutanasia en Pequeños Animales*, Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona - Deontología y Veterinaria Legal.

Panzeria, Y. y otros, 2015. Molecular phylogeography of canine distemper virus: Geographic origin and global spreading. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, Volumen 92, pp. 147-154.

Pellegrino, F., 2015. *Neuropatología y síndromes clínicos del VMC*, Buenos Aires: s.n.

Pincheira Donoso, D., 2015. *Detección Molecular del Gen de la Polimerasa Grande (L) del Virus Distemper Canino*, Santiago: Universidad de Chile.

Pinotti, M. y otros, 2009. Distemper Canino. *Revista FAVE*, pp. 29-45.

Pinotti, M. y otros, 2013. Distemper Canino: Evaluación de dos alternativas terapéuticas. *Revista FAVE- Ciencias Veterinarias*, Issue 12, pp. 87 - 98.

Raurell, X. & Centellas, C., 2014. Moquillo Canino Neurológico. *Annar Diagnóstica Import Boletín Informativo*, pp. 1-15.

Rudd, P. A., Cattaneo, R. & Messling, V. v., 2006. Canine Distemper Virus Uses both the Anterograde and the Hematogenous Pathway for Neuroinvasion. *Journal of Virology*, pp. 9361-9370.

SAGARPA, 2016. *Acuerdo mediante el cual se dan a conocer en los Estados Unidos Mexicanos las enfermedades y plagas exóticas y endémicas de notificación obligatoria de los animales terrestres y acuáticos*, Ciudad de México: Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.

Sarute, N. y otros, 2013. The Fusion Protein Signal-Peptide-Coding Region of Canine Distemper Virus: A Useful Tool for Phylogenetic Reconstruction and Lineage Identification. *PLoS ONE*, 8(5).

Sellon, R. K., 2007. Virosis caninas. En: *Tratado de Medicina interna veterinaria - Enfermedades del perro y el gato*. Madrid: Elsevier, pp. 646 - 652.

Silva, M. C. y otros, 2007. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em caes. *Pesquisa Veterinaira Brasileira*, Mayo, 27(5), pp. 215 - 220.

Simón Valencia, M., Ortega Rodríguez, C., Alonso Martínez, J. & Saldivia Saldivia, C., 2009. Estado inmune humoral frente al virus del Moquillo canino, el Parvovirus canino, y Leptospiras en un criadero. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 10(4), pp. 1 - 15.

Skyes, J., 2015. Canine Distemper Virus Infection. En: *Canine and Feline Infectious Diseases*. Davis, California: Elsevier, pp. 152 - 165.

Touihri, L. y otros, 2012. Design of different strategies of multivalent DNA -bases vaccination against rabies and canine distemper in mice and dogs. *Virology Journal*, pp. 1-10.

Trejo-Avila, L. M. y otros, 2014. In vitro anti-canine distemper virus activity of fucoidan extracted from the brown alga *Cladosiphon okamuranus*. *VirusDisease*, 25(4), pp. 474-480.

Vandeveld, M. & Zubriggen, A., 2005. Demyelination in Canine Distemper Virus. *Acta Neuropathologica*, pp. 56 - 68.

Venkatraman, S., 2012. Discovery of boceprevir, a direct-acting NS3/4A protease inhibitor for treatment of chronic hepatitis C infections. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(5), pp. 289 - 294.

VetAll Laboratories, 2008. *Test Moquillo Distemper Canino (CDV)*, Madrid: VetAll Laboratories.

Vidal Vademecum Spain, 2016. *Aciclovir: Vademecum.es*. [En línea]
Available at: <https://www.vademecum.es/principios-activos-aciclovir-j05ab01>
[Último acceso: 9 septiembre 2017].

Vidal Vademecum Spain, 2016. *Ribavirina: Vademecum.es*. [En línea]
Available at: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ribavirina-j06ac02>
[Último acceso: 9 septiembre 2017].

WebMD, LLC, 2017. *WebMD: Caffeic acid; Uses, Side Effects, Interactions, Dosing*. [En línea]
Available at: <http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-1266-CAFFEIC%20ACID.aspx?activeIngredientId=1266&activeIngredientName=CAFFEIC%20ACID>
[Último acceso: 3 octubre 2017].

Wu, Z.-M. y otros, 2017. In vitro antiviral efficacy of caffeic acid against canine distemper virus. *Microbial pathogenesis*, pp. 1-20.