

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**Terapéutica del Distemper Canino**

**POR**

**JOSÉ RESÉNDIZ SALINAS**

**MONOGRAFÍA**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**MEDICÓ VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**TORREÓN, COAHUILA**

**MAYO DE 2016**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

Terapéutica del Distemper Canino

POR

JOSÉ RESÉNDIZ SALINAS

MONOGRAFÍA

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

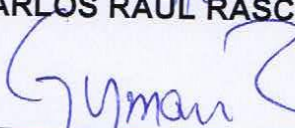
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR:

PRESIDENTE:

  
M.V.Z. CARLOS RAÚL RASCÓN DÍAZ

VOCAL:

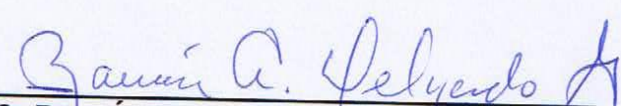
  
M.V.Z. EDMUNDO GUZMÁN RAMOS

VOCAL:

  
M.C. ERNESTO MARTÍNEZ ARANDA

VOCAL SUPLENTE:

  
M.C. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

  
M.C. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ  
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA

MAYO DE 2016

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

**Terapéutica del Distemper Canino**

**POR**

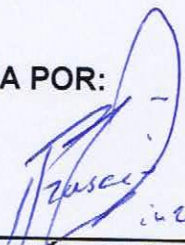
**JOSÉ RESÉNDIZ SALINAS**

**MONOGRAFÍA**

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

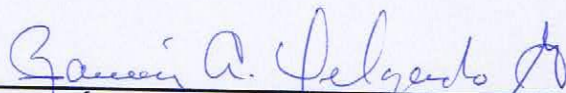
**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**APROBADA POR:**



**ASESOR PRINCIPAL:**

**M.V.Z. CARLOS RAÚL RASCÓN DÍAZ**



**M.C. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ  
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal**

**TORREÓN, COAHUILA**

**MAYO DE 2016**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia por su comprensión, y por su apoyo incondicional, por su constante estímulo y por las palabras de aliento que fueron motor de superación en los momentos más difíciles en mi vida.

## **DEDICATORIA**

A todas y cada una de las personas que de alguna forma han contribuido para mi formación profesional, porque es a través de ellas es que he podido llegar a alcanzar mis metas, pero sobre todo a mis padres porque son ellos los que depositaron en mi la semilla de la confianza y que hoy atreves de este trabajo les brindo su cosecha.

## Índice

Agradecimientos	i
Dedicatoria	ii
Índice	iii
Resumen	iv
I. Introducción	01
II.1. Objetivo	03
II. Revisión de la literatura	04
III. Especies susceptibles	05
IV. Epidemiología	06
V. Antecedentes	07
VI. Etiología	09
VII. Genoma viral	11
VII.1. Caracterización del VDC en cultivos celulares de diferentes cepas de campo.	12
VIII. Infección	14
VIII.1. infección sistémica	14
VIII.2. caninos con títulos de anticuerpos adecuados	15
VIII.3. caninos con títulos de anticuerpos deficientes	16
VIII.4. función de las células dendríticas durante la infección	16
IX. Patogénesis	18
IX.1. patogénesis del DC en el SNC	20
X. Signos	23
XI. Lesiones	24
XII. Diagnostico	25
XII.1. Hematología	27
XII.2. Inmunofluorescencia directa	27
XII.3. Inmunohistoquímica	27
XII.4. Aislamiento viral	28
XII.5. Hemadsorción	28
XII.6. Hemaglutinación	28
XII.7. Reacción en cadena de polimerasa	29
XII.8. Análisis de LCR	29
XII.9. Serología	29
XII.10. Biopsia de piel	30
XIII. Tratamiento	30
XIII.1. Suero contra DC	30
XIII.2. Sueros hiperinmunes	31
XIII.3. Gammaglobulina	31
XIII.4. Mezcla de antisueros contra el DC	31
XIII.5. Homeopático	31
XIII.6. Alternativas terapéuticas	31
XIV. Prevención	33
XIV.1. Inmunidad del SNC	33
XIV.2. Principios de inmunización contra el DC	34

XV. Conclusión	36
XVI. Bibliografía	40

## Resumen

El Distemper Canino es una enfermedad infecciosa altamente contagiosa de las especies caninas y felinas causadas por virus del Distemper Canino (VDC), un miembro de la familia *Paramyxoviridae*. Los animales susceptibles incluyen perros, lobos, chacales, zorros, mangostas, tejones, mapaches, mofetas, visones, y hurones. Las tasas de letalidad para estos animales oscila entre el 30% y 80% e incluso a 100% de los hurones. Es la enfermedad viral más frecuente en los perros, que tiene una alta tasa de mortalidad. La vacunación de perros contra el moquillo canino es la única medida para controlar la enfermedad. El moquillo canino ha sido registrado en los perros domésticos desde hace siglos, se reconoce ahora como un problema en todo el mundo en los carnívoros y tiene la segunda tasa de mortalidad más alta de cualquier enfermedad infecciosa, después de la rabia. La importancia de esta enfermedad en los animales no domésticos se ha hecho evidente con infecciones inducidas por la vacuna en una variedad de especies, y epidemias a gran escala en los felinos en cautividad y en libertad. Hasta la fecha, el moquillo canino se ha informado en todas las familias de carnívoros terrestres: Cánidos, Félicos, Hyaenidae, Mustelidae, Procyonidae, Ursidae, y Viverridae. Los veterinarios incluidos los que trabajan con los carnívoros no domésticos, deben estar familiarizados con los signos clínicos, diagnóstico y el manejo clínico de esta enfermedad. En los últimos años la incidencia de moquillo en caninos parece haber aumentado, debido a fallas en la vacunación y/o inmunización insuficiente. Si bien la vacunación ha podido controlar la enfermedad durante los últimos 30 años, se ha visto recientemente un incremento en diversas partes de nuestro país, en la incidencia de casos de Distemper, debido a la disminución de los animales vacunados.

**Palabras clave:** Distemper canino, moquillo canino, Paramixovirus, Morbilivirus, Terapéutica.



## I. INTRODUCCIÓN

El virus del Distemper Canino (VDC) es la enfermedad infecciosa más importante en todo el mundo en los perros domésticos (*Canis familiaris*), y su tasa de mortalidad ocupa sólo en segundo lugar solo después de la rabia. Es causada por el VDC, aislado por primera vez por Carre en 1905. En los últimos años, se han producido infecciones inducidas por la vacuna en una variedad de especies, se han presentado epidemias a gran escala en felinos (Deem *et al.*, 2000).

A pesar de su nombre, el VDC es conocido por infectar una gran variedad de especies en el orden carnívoro. Más recientemente, incluso los primates no humanos han sido infectados fatalmente con el VDC, lo que aumenta la preocupación sobre el potencial de infección en humanos. Se pensaba que los felinos eran en su mayoría resistentes a la infección, hasta que una serie de infecciones fatales se produjeron en cautividad en tigres, leones, leopardos y jaguares que viven en parques zoológicos en los Estados Unidos. Luego, aproximadamente un tercio de la población de leones en el Serengeti se encontraron muertos. Sus muertes, así como muertes en una variedad de carnívoros dentro del ecosistema del Serengeti, se atribuyeron al VDC. Desde entonces, ha habido casos o brotes en otras poblaciones de felinos silvestres, como el lince de Canadá, el lince ibérico en peligro de extinción, y ahora tigres de Amur. Lo que hace que esta infección en nuevos huéspedes sea un área de creciente interés para la investigación (Terio y Craft, 2013).

El perro es el animal de compañía más antiguo del ser humano, la convivencia entre el perro y el hombre, comenzó desde hace 10.000 a 14.000 años atrás. Información tomada de numerosas modificaciones de registros fósiles encontrados en una cueva de Irak, expone que el perro ha sufrido numerosas modificaciones físicas y conductuales dependiendo tanto del entorno en que el transcurría su vida como de los distintos usos que el hombre ha hecho de él, a lo largo de la historia. Actualmente existe una relación estrecha de amistad y nobleza; fundada en el

afecto que el ser humano profesa al perro, a cambio de su compañía fiel. El conservar un canino en los hogares, se convierte en un miembro más de la familia, en una mascota que necesita cuidados afectivos y médicos (Hurtado, 2012).

El Distemper Canino es una enfermedad viral y es altamente contagiosa, de mayor distribución mundial. Para evitar esta enfermedad es necesaria la vacunación anual que suele reducir pero no eliminar su aparición. En la medida en que la población se encuentre menos vacunada y existan más perros callejeros, aumentará la presentación de casos clínicos (Linares *et al.*, 2010).

El VDC es una de las enfermedades virales más temidas y a menudo fatales de perros en todo el mundo, que habitualmente conduce a la eutanasia masiva de perros que viven en grupos. A pesar de la disponibilidad de vacunas comerciales que pueden proporcionar protección, el virus sigue circulando en todo el mundo. La insuficiente inmunidad de la población, el contacto con animales salvajes, el alojamiento en grupos, ha ocasionado fracasos de la vacuna del VDC (Kapil y Neel, 2015).

Su tasa de mortalidad ocupa el segundo lugar solo después de la rabia. El moquillo clínico ha sido conocido por siglos y en los últimos años se han producido infecciones inducidas por la vacuna en una variedad de especies, se han presentado epidemias a gran escala sobre todo en félidos. El virus del moquillo canino puede llegar a presentar consecuencias de gran alcance, el agente infeccioso afecta a muchas especies que son susceptibles. Existen descubrimientos de virus en los carnívoros en cautiverio y de vida libre que están relacionados, tales como el morbilivirus Focino y Delphine morbilivirus, con el VDCy que tienen una gran similitud, además con el virus del sarampión y esto sugiere una mutabilidad viral y un zoonosis potencial del VDC (Deem *et al.*, 2000).

El VDC es una grave, enfermedad que amenaza la vida en todo el mundo con una distribución, se informó por primera vez en Europa en 1761. Durante la primera mitad del siglo 19 fue la enfermedad más letal enfermedad en los caninos domésticos. Se ha convertido en un problema grave en una amplia gama de

huéspedes. Los brotes de la enfermedad la mortalidad continúan, incluso en las comunidades más desarrolladas con altos niveles de vacunación. El Morbillivirus es muy similar al virus del sarampión, que ha diezmando poblaciones humanas durante siglos y que sigue siendo una causa importante de mortalidad en los niños en los países en desarrollo (Leisewitz *et al.*, 2001).

### **Objetivo**

El objetivo de este trabajo, es una revisión minuciosa y detallada de una de las enfermedades más importantes en caninos domésticos, que aunque se sabe afecta también a otras especies la prevalencia y mayor incidencia se encuentra precisamente en estos últimos, conocer y aplicar la terapéutica necesaria para garantizar los cuidados necesarios de los caninos.

## II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

### II.1. Definición e Historia

El Distemper Canino, también llamado moquillo o enfermedad de Carré, es considerado la patología vírica más seria que afecta a la especie canina (Pinotti, 2012).

La enfermedad es muy infecciosa y de alta mortalidad, hasta un 20% dependiendo de la edad, raza e inmunidad calostrada. Se la conoce desde 1760 y Edward Jenner la describió ya en 1809. Los animales jóvenes son más susceptibles, especialmente a la edad de los 4-6 meses (Rivera, 2012).

Aunque se admite que se originó en España en el siglo XVIII, según Charles Federic Hensinger, el DC fue llevado desde Perú a España durante el siglo XVIII. En 1760 la enfermedad fue reportada en España, luego en Inglaterra e Italia (1764) y Rusia (1770). En 1763, novecientos perros murieron en un solo día en Madrid. Los últimos brotes de distemper en perros no vacunados han sido descritos en Finlandia (1977), Suiza (1985), Polonia (2002) y Estados Unidos (2004) (Bravo, 2007).

El 27 de febrero de 2010, Chile fue sacudido por un gran terremoto de magnitud 8.8 y posterior al tsunami causó una destrucción severa en muchas ciudades. Un mes después del desastre, una causa desconocida de mortalidad en perros domésticos comenzó a circular. Los voluntarios de una organización local de bienestar de los animales dijeron haber visto en un solo día, diecinueve perros en los campos con múltiples signos clínicos que incluyen signos neurológicos graves y debilitantes (Garde *et al.*, 2013).

Un posible vínculo entre la enfermedad de Paget ósea en los seres humanos y la infección epidemiológica por el VDC se demostró en algunos estudios realizados y se justificó mediante la detección de ARN del VDC en los tejidos afectados. El VDC también se discute como un candidato que podría desempeñar un papel en

la iniciación de esclerosis múltiple. Un nuevo miembro de la familia Paramyxoviridae fue aislada de un brote de enfermedades respiratorias fatales y enfermedad nerviosa en los caballos y seres humanos en Australia. Este nuevo aislamiento, podría ser clasificada como morbilivirus, muy probablemente representa un nuevo género dentro de la subfamilia *Paramyxoviridae* (Frisk *et al.*, 1999)

### III. ESPECIES SUSCEPTIBLES

El espectro de huéspedes del VDC comprende perros y muchos otros carnívoros y no carnívoros así como los mamíferos marinos (Frisk *et al.*, 1999). Para muchos virus la gama de huéspedes se determina por una variedad de mecanismos, incluyendo los mecanismos moleculares por los cuales los virus logran entrar a las células de sus especies huésped. El primero paso en este proceso implica la unión de proteínas de superficie de las células sede a las células receptores del virus (Nikolin *et al.*, 2012). A pesar de que el virus del Distemper Canino se produce en todo el mundo en los carnívoros, gran parte de su historia natural es desconocida (Deem *et al.*, 2000). Ha causado brotes en una gama diversa de mamíferos salvajes: chacales de lomo negro (*Canis mesomelas*); leones (*Panthera leo*); hienas manchadas (*Crocuta crocuta*); fennecs (*Vulpes zerda*); monos rhesus (*Macaca mulatta*); y especies acuáticas, incluyendo los sellos del lago Baikal (*Phoca sibirica*) y focas del Caspio (*Phoca caspia*), también ha afectado a varios carnívoros amenazados, incluyendo felino más amenazado del mundo, el lince ibérico (*Lynx pardinus*); el zorro isla de Santa Catalina (*Urocyon littoralis catalinae*); y el tigre de Amur (*Panthera tigris altaica*) (Gordon *et al.*, 2015).

También ha sido inducida experimentalmente en suidos y primates. Dentro de los Estados Unidos, las epidemias regulares ocurren en mapaches en libertad (*Procyon lotor*), una especie que puede jugar un papel en la epidemiología en el DC de perros domésticos en la región (Deem *et al.*, 2000).

#### IV. EPIDEMIOLOGIA

El moquillo canino tiene una distribución en todo el mundo y afecta a una amplia gama de huéspedes mamíferos. El virus se transmite fácilmente entre especies susceptibles y el perro sigue siendo el reservorio más importante para la infección (Leisewitz *etal.*, 2011).

Los Morbilivirus causan gran mortalidad en mamíferos marinos, pero la dinámica de la transmisión y persistencia están mal entendida en comparación con el sarampión en mamíferos terrestres; esto es especialmente cierto para las epidemias en los cetáceos (Morris *etal.*, 2016).

Básicamente afecta a cachorros, sigue siendo una enfermedad altamente contagiosa, con un elevado índice de mortalidad en el caso de que el organismo no sea capaz de desarrollar una respuesta inmunitaria efectiva. Periódicamente se detectan incrementos epidemiológicos debido a importaciones masivas e indiscriminadas de cachorros así como a motivos estacionales (Cunill, 2013).

En un estudio, se menciona que por cada caso de rabia confirmado por laboratorio, existen 1.27 casos de Distemper, no obstante, se desconoce el porcentaje de población canina vacunada, la frecuencia de la vacunación, así como las vacunas (cepas) utilizadas, por lo que con dificultad se obtiene conclusión alguna respecto al comportamiento de estos biológicos en la población canina de México (Delgado *et al.*, 1993).

## V. ANTECEDENTES

El VDC es una de las enfermedades infecciosas más importantes y devastadoras en caninos, y va en aumento en la incidencia en todo el mundo. Sin embargo, poco se sabe sobre el potencial de brotes después de un desastre. En una época donde los desastres van en aumento, y con más de 500 millones de perros que se estima actualmente en todo el mundo, el VDC se presenta como una enfermedad contagiosa y letal, que garantiza una atención especial, sobre todo en la población libre de itinerancia que rara vez recibe atención veterinaria (Garde *et al.*, 2013).

El 4 de febrero de 1933, *The Field*, la principal revista de vida y deporte del país de Inglaterra, pasó un especial de doce páginas que celebra la conquista del Distemper Canino. "Salvando las vidas de nuestros perros" que cuenta la historia de una década de esfuerzos para desarrollar una vacuna preventiva contra el "flagelo de dogdom" (Bresalier y Worboys, 2013).

Durante la primavera y verano del año 2000 se notificó la muerte de más de 10.000 focas en el mar Caspio (*Phoca caspica*). Se realizaron necropsias y análisis de laboratorio extensivo en 18 precintos, así como el examen del patrón de variamientos y la variación en el tiempo en los últimos años, para identificar la causa de la mortalidad y factores contribuyentes potenciales, detectándose la expresión del antígeno Morbilivirus (Kuiken *et al.*, 2006). La infección por virus Distemper Canino fue confirmada por análisis filogenético de RT-PCR. Se ha señalado que epidemias del virus del distemper focino (VDP) resultaron en muerte de más de 23.000 focas (*Phoca vitulina*) en 1988 y 30.000 en 2002. En ambas ocasiones las epidemias se iniciaron en la isla danesa de Anholt (Jara *et al.*, 2007).

El virus del moquillo focino fue reconocido por primera vez en 1988 a raíz de una epidemia masiva en focas grises en un puerto en el noroeste de Europa. Desde entonces, la epidemiología de la infección en los pinnípedos en el Atlántico Norte y Ártico se ha investigado. La infección era endémica en el Atlántico Norte occidental en arpa y focas grises, es anterior a la epidemia Europea, con los eventos de mortalidad relativamente pequeños y localizados que se producen

principalmente en las focas de puerto. En la actualidad existe evidencia creciente del virus VDP como en el Norte del Pacífico / Ártico occidental con serológicos y evidencia molecular de la infección en los pinnípedos y nutrias de mar (Duignan *etal.*, 2014).

En febrero de 2013, durante 8 meses a partir de julio de 2012 un importante brote de moquillo canino se produjo en 64 granjas de visones en la península danesa de Jutlandia. Entre 2008 y 2010, no se había confirmado brotes de moquillo canino en granjas danesas. Sin embargo, en 2011 se confirmaron tres granjas de visones, positivo para el VDC y entre julio de 2012 y febrero 2013 una importante epidemia de moquillo canino era grabada en la península de Jutlandia cuando 64 granjas encontraron positivo para el VDC. Durante el mismo período, se observaron zorros salvajes muertos en las mismas áreas (Gregers*etal.*, 2015).

Los brotes de moquillo canino se han producido con variación de frecuencia y severidad en las granjas de visones daneses (Vison Neovison). Además el VDC también ha sido diagnosticado en especies de carnívoros silvestres en Dinamarca, incluyendo zorro rojo (*Vulpes vulpes*), garduña (*Martes foina*), hurón salvaje (*Mustela putorius*) y el tejón eurasiático (*Meles meles*) (Gregers*etal.*, 2015).

Análisis retrospectivos de epidemias entre mamíferos marinos en varias regiones del mundo, entregan evidencias, específicamente, de la ocurrencia de epidemias no conocidas de Morbillivirus; se han reportado mortalidades masivas de focas del lago Baikal y del Mar Caspio y algunos grandes felinos terrestres del Serengueti, como perros y lobos, han sido los vectores sospechosos del agente infeccioso. Sin embargo, en otras epidemias en mamíferos marinos la fuente de infección permanece desconocida. Desde 1987, a lo menos 8 epidemias por infección de Morbillivirus, han causado masivas mortalidades en varias poblaciones de pinnípedos y cetáceos alrededor del mundo (Jara *etal.*, 2007).

Se ha reportado la introducción del virus Distémper Canino al continente africano mediante perros domésticos (Bengis *et al.*, 2002). La mayor proporción de población de perros en Sudáfrica esta sin vacunar y probablemente son activos



reproductivamente. Las condiciones para la persistencia de la enfermedad del VDC a gran escala son, por tanto, las ideales, ya que se ha estimado que al menos 300 000 individuos están manteniendo un Morbillivirus en circulación (Leisewitz *et al.*, 2001)

En los últimos años, esta enfermedad aparentemente ha cruzado la barrera de las especies en el ecosistema del Serengeti, causando mortalidades significativas en leones (*Panthera leo*). Se estima que el 30% de los leones del Serengeti murió en este brote. La disminución de la población del perro salvaje (*Lycaon pictus*) en este ecosistema, puede atribuirse en parte a esta enfermedad (Bengis *et al.*, 2002)

Un reciente brote de morbilivirus del delfín en el noroeste del Océano Atlántico puede proporcionar nuevos conocimientos sobre la epidemiología y propagación espacio-temporal de este patógeno (Morris *et al.*, 2016).

## **VI. ETIOLOGÍA**

El VDC, está estrechamente relacionado con virus del sarampión y el virus de la peste bovina, dos miembros del género Morbillivirus de la familia Paramyxoviridae, es un patógeno devastador, altamente contagiosa que se produce en todo el mundo (Frisk *et al.*, 1999). El virión es relativamente grande (150 a 240 nm) y está rodeado por una envoltura de lipoproteína derivados de las glicoproteínas del virus que incorporan en la membrana celular (Amude *et al.*, 2010).

El virus del moquillo canino es virus monocatenario con una envoltura, lineal, de polaridad negativa con genoma de ARN. Este último es encerrado en una nucleocápside helicoidal en forma de barra. La morfología es pleomórfico y el tamaño varía entre 100 a 250 nm (Leisewitz *et al.*, 2001). Los análisis de la estructura de estos virus tienen demostrado ser un desafío, debido a trastornos importantes en las proteínas constituyentes, su conformación flexible en la nucleocápside y la naturaleza pleomórfica de partículas virales (Loney *et al.*, 2009)

Varias cepas del VDC tienen un neurotropismo considerable. Se sabe que ciertas cepas tales como la cepa Snyder Hill puede causar principalmente polioencefalitis aguda, mientras que la cepa A75/17 y las cepas R252 causan predominantemente leucoencefalitis desmielinizante (Lempp *et al.*, 2014).

Es un virus de varios huéspedes carnívoros, el receptor de la célula del VDC es SLAM (CD150). La unión de la proteína hemaglutinina de VDC (VDC-H) a este receptor facilita la fusión y la entrada del virus en cooperación con la proteína de fusión (Nikolin *et al.*, 2012).

Está estrechamente relacionado con el virus del sarampión humano y el virus de la peste bovina, tiene la tasa de mortalidad más alta después de la Rabia, además tiene una alta afinidad por los linfocitos y macrófagos (Latha *et al.*, 2007).

La estructura y composición básica del género Morbilivirus, en particular el sarampión y CDV, fue adquirido desde el año 1970 y ahora se conoce su naturaleza, el número de las proteínas virales y mucho sobre la genética organización y secuencia de bases de ambos virus. En cuanto a la situación actual en relación con las proteínas del virus, existen seis proteínas, es decir, nucleocápside (N), fosfoproteína (P), matriz (M), fusión (F), hemaglutinina (H), y de la polimerasa (L). Hay también una proteína C no estructural que se sabe puede ser codificado en el gen P (Martin, 1986). La función de estas proteínas se ha vinculado con la interferencia en la respuesta inmune de la célula huésped, aunque no se ha esclarecido completamente (Cardeillac, 2011).

Es una partícula viral con envoltura, con un diámetro de 150 a 300 nm, un virus de ARN monocatenario de sentido negativo (15,7 kb genoma de ARN) (Tan *et al.*, 2011).

Es relativamente grande y contiene una cadena simple de RNA y está rodeado por una envoltura de lipoproteínas derivadas de las glicoproteínas virales que se pueden incorporar a las membranas celulares. A pesar de existir algunas diferencias antigénicas entre cepas del VDC demostrado por pruebas serológicas se acepta generalmente que existe un solo serotipo. Algunas cepas son apenas

virulentas y por lo general inducen infecciones no evidentes, por otro lado ciertas cepas como la Snyder Hill, la A75/17, y la R52 son altamente virulentas y neurotrópicas: mientras que la primera causa polioencefalomielitis, las dos últimas provocan desmielinización. Otras cepas son más viscerotrópicas y promueven una enfermedad debilitante con alta mortalidad pero con una menor frecuencia de encefalitis (Lorenzana, 2008).

Aunque por lo general es de corta duración en el medio ambiente, el virus puede sobrevivir a temperaturas bajas (por ejemplo, 48 horas a 25.8 °C y 14 días a 58 °C) y puede ser transmitida por contacto directo o por fómites. La patogénesis del VDC en los perros domésticos tiende a ser bien caracterizado y puede ser similar en las especies no domésticas (Deem *et al.*, 2000).

Es un virus lábil que es sensible al calor, radiación ultravioleta, disolventes de lípidos, detergentes y agentes oxidantes. Puede sobrevivir a temperatura ambiente en los tejidos y exudados de entre 20 minutos y 3 horas (Leisewitz *etal.*, 2001).

## **VII. GENOMA VIRAL**

Posee un genoma de RNA simple hebra, de polaridad negativa, no segmentado, y de aproximadamente 15.7 kilobases. Dicho genoma presenta en cada extremo regiones no traducidas UTR 3' y 5' esenciales para la replicación y transcripción. Posee seis genes dispuestos en tándem separados por regiones intergénicas que presentan secuencias conservadas no traducidas que intervienen en la regulación de la transcripción, y a su vez, en la edición y la modificación de los mensajeros virales (Cardeillac, 2011).

La proteína H es responsable para la unión viral a células huésped de y puede desempeñar un papel en inducción de la inmunidad protectora, la proteína H es también una de las proteínas más variables y por lo tanto se ha utilizado comúnmente para evaluar cambios genéticos aislados del VDC. Los análisis de secuencia de cepas del VDC se han identificado en diversas áreas geográficas y diversas especies de animales, lo que indica que las cepas que se sometieron a

los análisis del gen H del VDC están relacionadas con las cepas circulantes de las diferentes ubicaciones geográficas (Tan *et al.*, 2011).

Las glicoproteínas H y F constituyen los mayores determinantes antigénicos. La hemaglutinina reconoce el receptor de la célula huésped y se encarga de la adsorción celular en el primer paso de la infección. Una adecuada respuesta inmune del huésped contra esta proteína puede prevenir dicha infección. Las secuencias del gen H obtenidas de casos recientes de infección en varias regiones del mundo como Norte América, Europa, Asia, muestran una marcada diversidad al compararlas con las cepas utilizadas en las vacunas. A su vez varios análisis han revelado que el gen H está sujeto a una variación genética más elevada que el resto de los genes virales, por lo que comúnmente se utiliza la secuencia nucleotídica de éste gen para realizar análisis filogenéticos entre cepas circulantes y así establecer las relaciones existentes entre las mismas. Hasta la fecha se establecieron, ocho linajes principales acorde a su distribución geográfica llamados América-1, América-2, Asia-1, Asia-2, Ártico, Europa, Europa-wildlife y Sudáfrica. La mayoría de las cepas vacúnales se agrupan formando un clúster aparte (América-1) (Cardeillac, 2011).

### **VII.1. Caracterización del VDC en cultivos celulares de diferentes cepas de campo.**

Algunos virus se describen como especialistas si infectan una o sólo unas pocas especies estrechamente relacionadas, otros son vistos como generalistas si infectan varios huéspedes incluyendo especies de diferentes grupos taxonómicos. En una escala más fina, es probable que existan varias cepas genéticas de un mismo virus para cada huésped, que circulan en la superposición, pero distinto rangos de especies. Se espera que las cepas especializadas de un virus y generalistas de varios huéspedes puedan mostrar soluciones de compromiso en su aptitud relativa en diferentes entornos. Para muchos virus, la gama de huéspedes se determina por una variedad de mecanismos. El primero paso en este proceso implica la unión del virus a la superficie de proteínas de las células receptor (Nikolin *et al.*, 2012).

Hasta la fecha, el VDC sigue siendo una de las enfermedades en los caninos más importante en todo el mundo. Además de tradicionales métodos que utilizan el aislamiento de antígenos del virus, ELISA, AGP, y FA se han evaluado y desarrollado varios métodos prometedores. Sin embargo, estos métodos son laboriosos y a veces con pérdida de tiempo. Por otra parte, estas pruebas no pueden diferenciar cepas salvajes de cepas vacunales. Con la reciente disponibilidad de secuencias genómicas, métodos de diagnóstico molecular para la detección de virus han mejorado significativamente (Sietal., 2010).

Una metodología de diagnóstico molecular que se ha implementado basada en la aplicación del método de Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en el gen N partiendo principalmente de muestras no invasivas para el animal como orina y secreción ocular para la caracterización genética de las cepas de campo circulantes en base al análisis de la secuencia nucleotídica del gen, el análisis se realiza en base a un fragmento del extremo 3' del gen H a partir de una muestra de orina. Esta cepa denominada CDVUy-1 se agrupó formando un clúster con cepas aisladas en Brasil, Argentina y Europa. Posteriormente mediante la amplificación del gen completo de H a partir de otras dos muestras de campo, se confirmaron las mismas relaciones filogenéticas y una elevada divergencia con respecto a la cepa corrientemente utilizada en las vacunas (Cardeillac, 2011).

Se ha informado que hay diferencias marcadas entre las cepas de tipo salvaje y cepas vacunales del VDC, por tanto, sigue siendo una pregunta si las cepas de vacuna VDC son capaces de proporcionar protección contra las cepas actuales de VDC. Es necesario un método para detectar específicamente las cepas del VDC de tipo salvaje. El método de Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-nPCR) podría ser utilizado para detectar con eficacia, y diferenciar entre las cepas de tipo salvaje y las cepas de perros infectados por el VDC, de los perros que hayan sido vacunados con la vacuna del VDC, lo que haría más útil en clínica diagnóstico y vigilancia epidemiológica (Sietal., 2010).

## VIII. INFECCIÓN

La infección en caninos se presenta unos días después del periodo de incubación que puede ir de 3 a 7 días, es en este lapso cuando los signos clínicos se manifiestan. El animal infectado empieza a segregarse el virus. La infección termina después de 2 o 3 semanas con la muerte o recuperación del animal (Viana *et al.*, 2015).

El virus es muy sensible en el medio ambiente y se inactiva rápidamente por lo que la contaminación indirecta es rara. Los genes NP y M contienen los determinantes de la persistencia viral, generalmente asociada con alteraciones en la gemación. El índice de infecciones es más alto que el de la enfermedad, lo que reflejaría un cierto grado de inmunidad natural o resistencia inducida por vacunación (Bravo, 2007). Tiene una alta afinidad por los linfocitos y macrófagos (Latha *et al.*, 2007). El virus induce una infección multisistémica que está asociado con la propagación viral en el sistema nervioso central, que a menudo resulta en una enfermedad progresiva y multifocal (Amude *et al.*, 2010).

### VIII.1. Infección sistémica

Posteriormente, la viremia primaria llega a extenderse a distancia a tejidos linfoides y hematopoyéticos, tales como el bazo, el timo, ganglios linfáticos y la médula ósea, ganglios linfáticos mesentéricos y cervicales lo que resulta en linfopenia y la inmunosupresión, lo que puede proporcionar una base para las infecciones bacterianas secundarias (Lempp *et al.*, 2014).

Un fallo o respuesta humoral insuficiente durante este período de infección secundaria pueden promover la viremia, mientras que la presencia de una respuesta inmune antiviral agresiva puede permitir que el individuo infectado elimine el virus, lo que resulta en la recuperación. La viremia secundaria puede resultar en la propagación de virus a diversos tejidos epiteliales y mesenquimales, así como el sistema nervioso central (Lempp *et al.*, 2014). Los órganos que se ven afectados principalmente son los epitelios intestinal, urogenital, respiratorio y piel, además de glándulas exocrinas y endocrinas (Bravo, 2007).

La molécula linfocitaria activadora de señales (SLAM), comúnmente es la moléculareceptor utilizado por los morbilivirus para poder entrar en las células del sistema inmunológico. Tanto variaciones de aminoácidos en SLAM y la proteínahemaglutinina (HA), proteína que se une SLAM se cree que son importantes en especies específicas. Las mutaciones, especialmente en los residuos de aminoácidos 530 y 549 de la proteína HA, puede dar cuenta de las variaciones en la infectividad y patogenicidad de nuevas cepas en huéspedes del VDC (Terio y Craft, 2013).

La replicación del virus se produce en las amígdalas y en los nódulos linfáticos bronquiales de 2 a 4 días después de la infección. El plazo de 4-6 días, el virus prolifera ampliamente en órganos linfoides. La patogénesis dentro de 9-14 días depende de la respuesta humoral mediada por la respuesta inmune del huésped (Deem *et al*, 2000)

Se piensa que la mayoría de las infecciones del VDC son subclínicas o subagudas, y que no requieren tratamiento. La infección clínica se manifiesta de tres formas: aguda, subaguda y crónica (Wheeler, 2007). El virus se elimina de la mayor parte de los tejidos del cuerpo a medida que aumentan los títulos de anticuerpos, pero puede persistir por periodos prolongados como virus completo en tejido uveal, neuronas y en tegumentos como los cojinetes de las patas. La recuperación de la infección por el VDC se acompaña de inmunidad prolongada y cese de la eliminación viral (Astete, 2010).

### **VIII.2. Caninos con títulos de anticuerpos adecuados**

Alrededor del día 14 de la PI, los pacientes con títulos adecuados de anticuerpos a VMC y citotoxicidad mediada por células, elimina el virus de la mayor parte de los tejidos y no muestran signos clínicos de la enfermedad, rara vez desarrollan signos de infección sistémica, pero aun así pueden manifestar signos de enfermedad del SNC. (Astete, 2010).

### **VIII.3. Caninos con títulos de anticuerpos deficientes**

En perros con estado inmunitario malo, hacia los 9 a 14 días PI, se disemina el virus a muchos tejidos que incluyen piel, glándulas exocrinas y endocrinas y epitelio de los aparatos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario o SNC; siendo los encargados de diseminar los linfocitos y macrófagos infectados. Los signos clínicos de enfermedad de estos perros suelen ser espectaculares y graves; por lo general el virus persiste en sus tejidos hasta la muerte (Astete, 2010).

### **VIII.4. Función de células dendríticas durante la infección**

Las células dendríticas (DC) representan el antígeno más potente presentando por la población de células, que inician las respuestas primarias de células T primarias y juega un papel importante también para la inmunidad de células B. El objetivo de las DCs ha evolucionado estrategias para modular su expresión de citoquinas y la capacidad de presentación de antígeno, promoviendo así la evasión inmune y persistencia del virus. Otros mecanismos incluyen la alteración de endocitosis, el tráfico de vesículas y sinapsis inmunológica la formación de la apoptosis o inducción de las DC infectadas (Qeska *et al.*, 2014).

Las células dendríticas (DC) corresponden a presentadoras de antígenos profesionales localizadas de manera ubicua y estratégica para captar antígenos, procesarlos y presentarlos junto a moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86) como péptidos asociados a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I y II a células T y, de esta forma, promover una adecuada respuesta inmune adaptativa gracias al establecimiento de una sinapsis inmunológica funcional. Se han descrito tres subconjuntos principales de DC; CD8 $\alpha$ + / CD4-, CD4+ / CD8 $\alpha$ - y CD4- / CD8 $\alpha$ - (doble negativas). El primer grupo se diferencia de progenitores comunes por estímulo de IFN- $\gamma$  secretado por células NK y posee la capacidad de inducir una respuesta Th1 mediante la secreción de grandes cantidades de IL-12, mientras que las dos últimas son capaces de inducir una respuesta Th2, mediante la secreción de IL-4 (Aliberti *et al.*, 2003).



Aunque se reconoce la infección de células dendríticas por VDC, poco se sabe acerca de la capacidad de este virus para interferir con el normal funcionamiento de la sinapsis inmunológica (Wünschmann *et al.*, 2003).

Aunque por mucho tiempo la inmunología se ha centrado en los antígenos y linfocitos, por la mera presencia de estas dos partes esto no siempre conduce a la inmunidad, pues un tercer papel importante lo juega el sistema de células dendríticas (Banchereau y Steinman, 1998). Algunos estudios han demostrado que el sarampión, el Morbillivirus filogenéticamente más cercano a VDC, posee la capacidad de infectar células dendríticas y linfocitos durante la formación de sinapsis inmunológica (Céspedes *et al.*, 2010). El desarrollo de un cuadro neurológico de base inmunopatológica en fases tardías de la infección, es un fenómeno que sugiere la existencia de mecanismos moleculares aún desconocidos, capaces de interferir con el normal funcionamiento de las CD, elementos celulares responsables de regular respuestas autoinmunes y mantener un estado de tolerancia inmunológica mediante la supresión de células T autorreactivas y, de esta forma, proteger la estructura y función de órganos vitales (Iruetagoiena *et al.*, 2006).

La barrera hematoencefálica (BHE) está formada por tejido epitelial que posee una alta resistencia, con uniones cruzadas dentro del endotelio de los capilares de perfusión del cerebro en todos los vertebrados. Debido a la presencia de la barrera hematoencefálica, las moléculas que circulan no pueden acceder solo a través de dos procesos: (a) el transporte de lípidos mediada por la BHE a través de pequeñas moléculas de difusión libre, o (b) los transportes catalizados (Pardridge, 1999). Es por eso que la BHE determina un estado de privilegio inmunológico en SNC, limitando la infiltración de células inflamatorias e inmunes al parénquima. Sin embargo, la infección viral en astrocitos y la sobreexpresión de CD44 y MMP, conducen a su apertura y, consecuentemente, a la llegada de linfocitos T helper competentes, capaces de promover una inmunidad descontrolada en respuesta al gran acúmulo de citoquinas proinflamatorias presentes en el tejido. De esta manera, durante el transcurso de la enfermedad, el SNC sufre un daño masivo derivado del proceso inflamatorio exagerado,

fenómeno que predispone al progreso de la patología gracias a la masiva presentación de antígenos, incluyendo virales y autoantígenos (como PBM) que estimulan un sistema inmune dañado en su capacidad de autorregulación y favorecen el desarrollo de un proceso autoinmune con características de hipersensibilidad retardada (Céspedes *et al.*, 2010).

## IX. PATOGÉNESIS

El virus es liberado en gran escala por vía oro-nasal, aunque cualquier descarga y secreción puede contenerlo (Pinotti *et al.*, 2009). Mientras que la transmisión a través de la orina y excrementos o la ingestión de carne infectada representan otra vía de infección, que se produce principalmente en carnívoros silvestres (Lemppet *et al.*, 2014). El virus se multiplica en los macrófagos y se extiende a través de los vasos linfáticos a las amígdalas y tracto respiratorio dentro de 24 horas. En ese momento hay una reacción sistémica a la infección caracterizado por pirexia y linfopenia. Además se produce una diseminación hematógena del virus a otros tejidos epiteliales y el sistema nervioso central (SNC). Se ha demostrado que el virus puede viajar en el plasma, 2 semanas después de la infección, los perros generan una respuesta celular y humoral adecuada para eliminar la infección, y no hay signos clínicos de persistentes de la enfermedad. Una respuesta inmune deficiente permite la diseminación viral que hace que signos gastrointestinales y signos respiratorios se presenten de forma aguda (Leisewitz *et al.*, 2011).

El virus del Distemper, produce estados de inmunodeficiencia, pues se replica en tejido linfoide (células cooperadoras CD4, CD8 y macrófagos). Esto provoca además la liberación de factores inmunosupresores, como las prostaglandinas (PGE2) que suprimen la actividad de linfocitos T cooperadores, e inhiben la liberación de sustancias que estimulan a las células T como la interleucina 2, o incrementan la actividad de leucotrienos (Delgado *et al.*, 1993).

Se transmite como una infección de aerosol en el tracto respiratorio superior. La replicación del virus primario se produce en los tejidos linfoides, como en otras

infecciones por morbilivirus (Sips *et al.*, 2007). Una vez que alcanza superficies mucosas donde establece la primera interacción con el sistema inmune del hospedero mediante la infección temprana de linfocitos locales y células mononucleares CD150+, el virus despliega una serie de mecanismos rápidos que permiten neutralizar y evadir la respuesta inmune antiviral innata y adaptativa ya sea utilizando células del sistema inmune como vehículo de transporte a los nódulos linfáticos regionales, la replicación deletérea en subpoblaciones de linfocitos entre el primer y tercer día postinfección (PI), estableciendo una viremia primaria asociada a leucocitos, replicándose masivamente en órganos linfoides con agotamiento selectivo de la subpoblación Th1 y en el establecimiento del cuadro multisistémico al séptimo día PI (Céspedes *et al.*, 2010). Después de aproximadamente 10 días, el virus comienza a extenderse a varios tejidos epiteliales y el SNC. Los mecanismos de diseminación al SNC, son poco conocidos, pero una publicación reciente sugiere que curiosamente la invasión del SNC puede ocurrir a través de al menos dos vías diferentes. Una ruta es la clásica vía hematogena a través del plexo coroideo y los vasos sanguíneos cerebrales, mientras que la otra, no reconocida, representa un camino anterógrado a través del nervio olfativo (Sips *et al.*, 2007).

El morbilivirus requiere de la glicoproteína H para la unión a un receptor de membrana de la célula huésped específica, mientras que la glicoproteína F interactúa específicamente con la H para facilitar la fusión de la envoltura viral con la membrana de la célula huésped. La interacción específica de las glicoproteínas virales H y F con el receptor de la célula determina la susceptibilidad del huésped, el tropismo tisular y la patogénesis viral. Sin embargo, debido a que los morbilivirus infectan un número de diferentes tipos de células in vivo incluyendo leucocitos, células epiteliales, endoteliales y células neuronales, se requiere más de un tipo de receptor. El complemento a la unión de la glicoproteína CD46 fue mostrado por primera vez y que es un receptor competente para MV, posiblemente con la participación de una proteína del citoesqueleto, moesina. Una glicoproteína relacionada CD150 fue demostrada utilizando técnicas in vitro para ser un receptor celular principal para MV, RPV y VDC en las personas, el ganado

y los perros respectivamente. Recientemente, la expresión de CD150 se confirmó en los linfocitos de una amplia gama de especies en los subórdenes Caniformia y Feliformia incluyendo manchados focas (*Phoca largha*) y la morsa (*Odobenus rosmarus*), mientras tanto CD150 y CD46 se expresan en los linfocitos (Duignan *et al.*, 2014).

La unión del virus a la célula tiene lugar gracias al reconocimiento de receptores específicos en la superficie de la membrana celular (Báez, 2012). Luego de infectar células inmunes, el virus asegura la síntesis del antigenoma (ARNm) y una replicación intracitoplasmática efectiva formando un complejo ribonucleoproteico, que evita el reconocimiento de intermediarios de ARN doble hebra y, de esta forma, inhibe las vías de activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor-Kappa B) responsable de activar la expresión de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, moléculas de adhesión y receptores inmunológicos (Céspedes *et al.*, 2010). Así, mientras haya poca cantidad de nucleoproteína (NP) el genoma se sigue transcribiendo, pero cuando en función de la transcripción aquella ha alcanzado ciertos niveles, comienza a asociarse con las cadenas RNA(+) nacientes, evitando que la polimerasa reconozca las secuencias de regulación o edición y conduciéndola a producir una copia completa del genoma: éste es el antigenoma RNA(+), totalmente recubierto por NP, sin *capping* ni poli-A y que por el mismo mecanismo es replicado para formar nuevas copias del genoma RNA(-) (Báez, 2012). Este fenómeno explica la inhibición de la secreción de interferón gamma en linfocitos Th1 y células natural killer (NK) y, consecuentemente, la interferencia de la respuesta inmune Th1 antiviral (Céspedes *et al.*, 2010).

### **IX.1. Patogénesis del Distemper Canino en el SNC**

La caracterización de eventos que conducen a la supresión del sistema inmune es un objeto de intenso estudio (Carvalho *et al.*, 2012). Una vez en el SNC, el VDC puede invadir astrocitos, microglia, oligodendrocitos, neuronas, células endimarias, y las células del plexo coroideo. El virus infecta los oligodendrocitos

que son afectados directamente, lo que lleva a las lesiones características de desmielinización (Galán *et al.*, 2014).

Hay evidencia de que la infección de las células primarias endoteliales del SNC contribuye a la neuroinvasión, de hecho, las células infectadas por el VDC se detectaron por primera vez en las células del plexo coroideo y los vasos sanguíneos del cerebro. Además, hay indicios de una propagación de las células de la piamadre de la materia gris. Una vez dentro del cerebro, el virus se propaga a través del líquido cefalorraquídeo (LCR), a través del cual puede infectar a las células de revestimiento endoteliales, células de ventrículos, las células gliales y las neuronas en última instancia. Además de la ruta hematológica clásica de una infección, un mecanismo adicional de entrada se ha identificado en los hurones, infectados experimentalmente con el VDC. Aquí, el virus se ha demostrado que entrar en el cerebro a través de neuronas localizadas en la mucosa olfativa, seguida por la invasión de virus a lo largo de los filamentos nerviosos olfativos y los glomérulos olfativos y posterior propagación anterógrada a las estructuras del sistema nervioso central más profundas. Todavía queda por establecer si esta ruta anterógrada de la infección juega un papel importante en la infección en perros. (Lempp *et al.*, 2014). La neuropatología de estas infecciones virales como la mayoría de los miembros del género exhibe un alto grado de neurovirulencia. En particular, la desmielinización del sistema nervioso central, que puede ser relevante para la patogénesis de la esclerosis múltiple en los humanos. Para entender las patologías del sistema nervioso central y el concepto de desmielinización correctamente, uno tiene que tener un conocimiento básico de la marcha normal del SNC (Sips *et al.*, 2007). La presencia de virus en el sistema nervioso central ocurrirá en fases tardías de la enfermedad (14-20 días posinfección) en aquellos animales sin respuesta inmunitaria o respuesta muy baja. La prevalencia del virus en el sistema nervioso de animales con buena respuesta humoral es baja (Raurell y Centellas, 2014)

La fase aguda de la enfermedad se encuentra completamente desprovista de respuesta inmune antiviral, el virus daña por sí mismo a las células nerviosas,

provocando lesiones no inflamatorias como vacuolación espongiiforme de la materia blanca, gliosis reactiva y astrocitosis progresiva. Los títulos elevados de IL- 8 que se encuentran en el fluido cerebroespinal de animales causan lesiones agudas en la mielina (Carvalho *et al.*, 2012). La acción directa de la actividad viral sobre SNC provoca encefalitis aguda, que aparece en las primeras etapas de la infección en los animales jóvenes o inmunodeprimidos. El VDC provoca lesiones multifocales en la materia gris y materia blanca. Las lesiones en la sustancia gris incluyen infección neuronal y necrosis y pueden resultar en polioencefalomalacia. Por otra parte, los daños en la sustancia blanca se definen por lesiones mielínicas y se correlacionan con la replicación viral en células gliales (Carvalho *et al.*, 2012). Es un proceso que muchos autores han nombrado como autoinmune. El huésped produce inmunoglobulinas contra antígenos del VDC, pero también crea anticuerpos intratecales frente a la proteína básica de la mielina. Si además existen macrófagos cerca del sitio de lesión, éstos van a producir radicales libres de oxígeno que son altamente tóxicos para las membranas celulares del parénquima nervioso (Raurell y Laporta, 1995). Los morbilivirus recién descubiertos como el virus de moquillo Focino (PDV), morbilivirus marsopas (PMV), y el morbilivirus del delfín (DMV) también se ha demostrado que también se puede producir cierto mecanismo para producir la desmielinización multifocal en los animales infectados (Carvalho *et al.*, 2012).

La apoptosis en las células del sistema inmune, seguido de inmunosupresión inducida por morbilivirus se considera una de las principales razones de la leucopenia grave y esto ocurre a través de la llegada del virus al SNC por medio de la barrera hematoencefálica el cual ocurre en un escenario de severa inmunosupresión, y a pesar de la infección restrictiva de oligodendrocitos (menor al 10%) se desarrolla un proceso temprano de desmielinización no inflamatoria, asociada a fenómenos derivados de la replicación viral en astrocitos y microglia, que corresponden a las poblaciones celulares responsables de mantener y facilitar la propagación viral en el SNC (Carvalho *et al.*, 2012). La infección de macrófagos induce activación fagocítica local caracterizada por sobreexpresión del MHC clase II, de moléculas de adhesión (CD44) y por la producción de radicales libres,

fenómenos responsables del daño sobre la vaina de mielina. La exacerbación de la enfermedad se debe al aumento de expresión de citoquinas proinflamatorias, especialmente IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF)(Céspedes *et al.*, 2010).El LCR de perros recuperados en forma rápida usualmente no posee anticuerpos ni interferón. Los perros que mueren después de una infección aguda del SNC tienen interferón en el LCR pero no tienen anticuerpos neutralizantes. Los que desarrollan enfermedad subaguda o crónica con signos nerviosos tienen interferón y pueden tener anticuerpos neutralizantes en el LCR (Astete, 2010). Los astrocitos podrían constituir una población celular importante para la persistencia y propagación del VDC, así como progresión de la lesión. Los modelos in vitro, como cultivos de células gliales disociadas, así como cultivos de cortes organotípicos cerebrales han contribuido a una mejor comprensión de los mecanismos de infección y ciertos aspectos morfológicos y moleculares del VDC. Estas nuevas percepciones mejoran sustancialmente la comprensión de la patogénesis del VDC y podrían representar nuevos puntos de partida para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento (Lempp *et al.*, 2014).

## **X. SIGNOS**

Los signos comunes en la infección es la hiperqueratosis digital, nasal y parpados, que frecuentemente se observan en los visones y el huron, estos son altamente sugestivos de infección. En mapaches, zorros, hurones se ve ictericia el cual esta asociada con la infección por el VDC (Deem *et al.*, 2000).El VDC se caracteriza por una variedad de signos clínicos, incluyendo fiebre, signos respiratorios y signos entéricos que podría progresar a signos neurológicos. La infección también puede resultar en enfermedad ocular, cutánea, y lesiones dentales además de abortos. El grado clínico de la enfermedad y de los tejidos involucrados, varían dependiendo de la edad del animal, la cepa del virus, y el estado inmune del huésped (Galán *et al.*, 2014).

Son varios los signos clínicos de la enfermedad del DC, entre ellos es una elevada temperatura corporal de hasta 40,5 °C, secreción ocular, anorexia, desarrollan

también amigdalitis, tos, estado deprimido, erupciones, almohadillas de las patas endurecidas y bronquitis, además de diarrea con sangre (Tan *et al.*, 2011).

Las complicaciones más graves de la infección por el CDV finalmente ocurren en el Sistema Nervioso Central, la presentación de una variedad de signos clínicos, incluyendo neuritis óptica, mielitis, nistagmo, temblores, y paresia (Sips *et al.*, 2017). Contracciones bruscas involuntarias localizadas de un músculo o grupo de músculos (Mioclonias), paresia o parálisis que comienzan a menudo en miembros posteriores (ataxia), Convulsiones, sialorrea, movimientos masticatorios, pedaleo de los miembros, micción involuntaria y defecación, Hiperestesia, vocalización, reacciones de miedo y ceguera. Dependiendo de la severidad de la infección, todos o ninguno de los signos neurológicos pueden ser evidentes. Después de la recuperación del moquillo canino agudo o de una presentación inaparente, los trastornos neurológicos pueden tardar en presentarse algunas semanas o hasta meses. Pueden verse hiperqueratosis en las almohadillas plantares y en la nariz (Rivera, 2012). Infecciones secundarias en focas por patógenos se observan a menudo. El tiempo experimental de incubación en focas por morbilivirus es de entre 5 y 12 días (Harkonen *et al.*, 2006).

## **XI. Lesiones**

El tipo de lesión que se produce y el curso de la infección dentro del SNC dependen de diversos factores, que incluyen la edad y capacidad inmunitaria del huésped al momento de la exposición, las propiedades neurotrópicas e inmunosupresora del virus y la época en que se diseminan las lesiones. Pueden ocurrir de manera independiente encefalitis aguda o crónica, o progresar las lesiones de la fase aguda a la forma crónica en los animales que sobreviven (Astete, 2010).

Las lesiones de la infección por el VDC son similares en carnívoros domésticos como no domésticos y en los perros. En la infección del VDC sin complicaciones, la única constante patológica es el hallazgo de atrofia del timo. Hallazgos histológicos comunes son hiperqueratosis, cuerpos de inclusión, eosinófilos en



muchos órganos (Más comúnmente citoplasmáticamente, pero de vez en cuando intranucleares en el SNC, la vejiga urinaria y epitelio bronquial); depleción linfocítica; neumonía intersticial difusa; e infiltración perivascular linfoplasmocítica en zonas de desmielinización y degeneración neuronal del CNS (Deem *et al.*, 2000).

## **XII. Diagnóstico**

En las especies no domésticas el distemper canino, se puede sospechar sobre la base de los signos clínicos pero debe diferenciarse de otras enfermedades tales como enfermedades respiratorias, neurológicas, y/o gastrointestinales, manifestaciones como la rabia, la panleucopenia felina, toxoplasmosis, parvovirus canino, el envenenamiento por plomo, y enteritis bacterianas (Deem *et al.*, 2000)

Aunque es una enfermedad bastante difundida y conocida, presenta ciertas dificultades en el diagnóstico, es por esto que se hace importante las técnicas del laboratorio y su respectiva interpretación. Es importante tener en cuenta la historia clínica, la evaluación física y los paraclínicos para encontrar el diagnóstico preciso. La enfermedad tiene variadas manifestaciones clínicas que van desde una infección respiratoria o gastrointestinal inespecífica, hasta una afección multisistémica con un alto índice de mortalidad e involucra al Sistema Nervioso Central (Linares *et al.*, 2010).

Muchas otras condiciones de enfermedad atribuible a otros patógenos (bacterias y virus) pueden causar síntomas similares a los del distemper canino, incluyendo la enfermedad del tracto respiratorio superior, descarga nasal, y la tos en los perros de refugios (es decir, enfermedad infecciosa respiratoria canina). Las causas más comunes de infecciones secundarias por Distemper Canino son *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus zooepidemicus*, virus de la influenza canina (H3N8), el herpesvirus canino, moquillo canino virus, adenovirus canino 2, y el virus de la parainfluenza canina 2 (Kapil y Neel, 2015).

Una variedad de parámetros clínicos y diferentes tipos de ensayos se han sugerido para el uso del diagnóstico antemortem definitivo del distemper canino. Sin embargo, debido a los signos impredecibles y curso variable del distemper, por

ejemplo, la duración de la viremia, órganos afectados, manifestaciones, y la falta de respuesta humoral y celular o la respuesta inmune, el diagnóstico final para la mayoría de los animales sigue siendo incierto. Varias muestras incluidas conjuntivales, improntas vaginales, células del epitelio urinario, piel y estómago, muestras de biopsia, células de los lavados traqueales, frotis de sangre, y derivado de líquido cefalorraquídeo se han utilizado para un diagnóstico etiológico (Frisk *et al.*, 1999).

Hasta la fecha, el VDC sigue siendo una de las enfermedades en los caninos más importantes en todo el mundo. La vigilancia representa una primaria preocupación en el control del VDC. Además de tradicionales métodos que utilizan el aislamiento del virus, varios antígenos prometedores ELISA, AGP, y FA métodos que se han desarrollado y evaluado. Sin embargo, estos métodos son laboriosos y a veces representan pérdida de tiempo. Por otra parte, estas pruebas no pueden diferenciar el VDC cepas salvajes de cepas vacunales, sin embargo, con la reciente disponibilidad de secuencias genómicas, métodos de diagnóstico molecular para la detección de virus han mejorado significativamente (Si *et al.*, 2010). Si hay afección meníngea o endodimaria leve podemos ver contajes celulares normales o moderadamente elevados. Hay que tener en cuenta que las meningitis por *Rickettsias* pueden dar un patrón citológico similar a las provocadas por el VDC (Raurell y Laporta, 1995).

La barrera hematoencefálica se encarga de regular la permeabilidad por medio de capilares cerebrales endoteliales. La biología microvascular en el sistema nervioso central está regulada por interacciones paracrinas entre el endotelio capilar en el cerebro y las células vecinas. En este panorama general de la introducción y la metodología de transporte, aun no es posible investigar con precisión la acreditación de transporte que estos procesos utilizan (Pardridge, 1999). La detección de anticuerpos neutralizantes, precipitantes o citotóxicos no es suficiente para el diagnóstico. Perros no vacunados, infectados en forma aguda pueden morir sin aparición de anticuerpos neutralizantes mientras que los infectados en forma subaguda o crónica, pueden tener niveles de anticuerpos

comparables con los perros vacunados. La IgM puede ser detectada en perros infectados no vacunados, entre los 6 y 8 días post infección. La IgG aparece entre los 10 y 20 días (Bravo, 2007).

### **XII.1. Hematología**

En la hematología puede verse linfopenia durante las primeras fases de la infección (viremia) y se ha visto en el 57% de los casos descritos. También se ha descrito trombocitopenia en algunos casos (Raurell y Centellas, 2014). En casos agudos la linfopenia y la trombocitopenia son anormalidades que se presentan en forma habitual. Puede presentarse además monocitosis. Otros cambios dependen de los órganos afectados y de la presencia o no, de infección bacteriana secundaria. En casos agudos, algunas inclusiones virales intracitoplasmáticas, pueden ser vistas a veces dentro de linfocitos y eritrocitos circulantes durante el recuento del hemograma (Bravo, 2007).

### **XII.2. Inmunofluorescencia indirecta**

En base a células infectadas y la prueba de ELISA en base a virus purificados. Si bien estas dos pruebas se usan habitualmente, en la primera existe la intervención de un operador para la interpretación de los resultados, lo que hace que una misma muestra pueda dar valores diferentes, en dos laboratorios distintos (Rivera, 2012). En raspados conjuntivales es una técnica muy usada y suele ser positiva en la mayoría de casos. También se ha descrito para sedimento de orina y de lavado traqueal (Raurell y Centellas, 2014).

### **XII.3. Inmunohistoquímica**

El ensayo de inmunohistoquímica se utiliza para detectar antígenos virales y/o cuerpos de inclusión, se basa en la utilización de anticuerpos que se unen específicamente a una sustancia que se quiere identificar. Estos anticuerpos pueden tener unida una enzima o esta puede encontrarse unida a un anticuerpo secundario que reconoce y se une al primario. Aplicado a un tejido orgánico, el anticuerpo primario se une específicamente al sustrato y se aprovecha la actividad

enzimática para visualizar la unión. De esta manera se consigue un complejo sustrato-anticuerpos-enzima unido al lugar donde se encuentre el sustrato y mediante la activación de la enzima con la adición de su sustrato se genera un producto identificable donde se encuentre el complejo (Frisk *et al.*, 1999).

#### **XII.4. Aislamiento viral**

La base del diagnóstico viral es la detección del virus o de sus componentes. El aislamiento del virus era la técnica standard de oro sobre la cual se medían todas las otras pruebas de diagnóstico viral, pero hoy en día con el desarrollo de las nuevas técnicas de Biología Molecular ya no es la más sensible. De igual forma el aislamiento de virus tiene una sensibilidad y una especificidad muy alta. Debido a que sólo se amplifica el virus, se aumenta la sensibilidad sin disminuir la especificidad. Sin embargo, existen algunas desventajas en el aislamiento del virus: El proceso suele ser lento, ya que demanda días a semanas para la identificación, y en consecuencia puede no estar disponible a tiempo para influir en la atención del paciente. Además, es un proceso laborioso y caro. Por otra parte requiere el uso de sistemas de cultivos adecuados, por ejemplo, se necesitan varias líneas celulares para la detección óptima de virus (Sandin, 2008).

#### **XII.5. Hemadsorción**

Hay virus que durante su multiplicación intracelular, expresan en la membrana de la célula huésped elementos estructurales virales llamados hemaglutininas, glicoproteínas capaces de unirse a receptores específicos en la membrana de glóbulos rojos de diferentes especies animales. De modo que si se agregan glóbulos rojos a un cultivo inoculado, se puede poner en evidencia la infección de esas células a través de la unión de los glóbulos rojos a la superficie celular (Sandin, 2008).

#### **XII.6. Hemaglutinación**

Las hemaglutininas pueden ponerse en evidencia en el sobrenadante de los cultivos utilizando el mismo fundamento que para la hemadsorción (Sandin, 2008).

## **XII.7. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

Para realizar el diagnóstico molecular comúnmente se amplifica la región central del gen N, dado que la misma es altamente conservada entre diversas cepas del VDC (Cardeillac, 2011). El método de PCR para la amplificación de ADN fue desarrollado por Kary Mullis y sus colegas en 1984 y fue adaptado rápidamente para detectar una variedad de agentes infecciosos, particularmente virus (Khot y Fredricks2009).

## **XII.8. Análisis de Líquido Cefalorraquídeo**

La determinación del Virus del Distemper Canino a través de anticuerpos neutralizantes en suero o líquido cefalorraquídeo puede ser útil en algunos animales con infección crónica del sistema nervioso central, pero de nuevo, los resultados son variables y dependen de la etapa de la enfermedad (Frisk *et al.*, 1999). Puede diagnosticarse Distemper en forma presuntiva, si hay aumento de la concentración de proteínas en LCR, pleocitosis linfocitaria, y son detectados anticuerpos específicos en una muestra no contaminada con sangre periférica (Bravo, 2007).

## **XII.9. Serología**

Las pruebas serológicas son a menudo poco gratificantes en la clínica CD porque la mayoría de los animales no domésticos mueren antes que los títulos de anticuerpos sean medibles. La detección de IgM indica infección reciente del VDC, a menos que el animal haya sido vacunado antes de la tercera semana de realizada la prueba. La detección de IgG es más ambiguo y puede indicar tanto la vacunación o infección (Deem *et al.*, 2000). La serología clásica proporciona datos de valores de diagnóstico y pronóstico (Cinética de la seroconversión) y también se utiliza para predecir la edad óptima de vacunación de los cachorros (Messling *etal*, 1999). El serodiagnóstico es el más utilizado por los veterinarios, si bien las

pruebas son confiables, el problema se produce al interpretar los resultados (Bravo, 2007).

#### **XII.10. Biopsia de piel**

Un estudio reciente descubrió que el virus del Distemper canino puede ser encontrado en biopsias superficiales de 1 cm. de piel normal del cuello dorsal, es una prueba ante-mortem fiable (Rivera, 2012).

### **XIII. TRATAMIENTO**

El tratamiento consiste en cuidados de apoyo y antibióticos, y se dirige a prevenir infecciones bacterianas secundarias que son frecuentes en los animales con inmunosupresión. Los signos nerviosos por lo general no son reversibles y a menudo son progresivos y conducen a la muerte, la eutanasia, o al establecimiento de secuelas permanentes (Raurell y Laporta, 1995).

El tratamiento del Distemper Canino esta dirigido a atender los signos que presenta el animal, considerado muchas veces con algo de dificultad. Ningún medicamento o combinación de medicamentos se conocen hasta este momento que tenga acción específica en esta enfermedad. A los perros afectados se les debe proporcionar los mejores cuidados, es decir, jaulas limpias, calidas, secas y bien ventiladas, y debe ser dadas sólo pequeñas cantidades de alimentos nutritivos, fáciles de digerir (Stein, 1928).

La inmunidad después de la infección natural o de la vacunación puede persistir, al menos, durante 3 años. El 97% de la inmunidad de la madre frente al virus del moquillo canino se traspasa mediante calostro y puede durar hasta 8 semanas. Los cachorros que no han recibido calostro tienen inmunidad hasta la primera-cuarta semana de vida (Raurell y Laporta, 1995).

#### **XIII.1. Suero contra el distemper canino**

Suero homólogo obtenido de perros hiperinmunizados contra el VCD. Se administra antes de la fase ocular purulenta de la enfermedad y para proteger a los animales susceptibles de un ataque clínico durante la inmunización activan virus vivo (método simultáneo con virus-suero) (Navarrete, 2008).

### **XIII.2. Sueros Hiperinmunes**

Sólo son efectivos al principio de la enfermedad. El primer suero es específico del distemper; estos sueros están hechos con suero de equino, lo cual puede producir reacciones inesperadas (Navarrete, 2008).

### **XIII.3. Gamma globulina**

La mayoría de los anticuerpos contenidos en el suero son gamma globulinas; si un animal es hiperinmunizado y las gamma globulinas son aisladas, se obtiene una preparación sumamente potente para el tratamiento de la enfermedad contra la cual ha sido hiperinmunizado el animal donador. Es un polvo liofilizado que contiene anticuerpos activos contra el VDC y Hepatitis canina, así como muchos invasores bacterianos secundarios (Navarrete, 2008).

### **XIII.4. Mezcla de antisueros contra el distemper canino**

Puede ser preparado homólogo o en caballos. Contiene globulinas antibacterianas y antivirales incluyendo anticuerpos eficaces para la neutralización de bacterias: *E. coli.*, *S. typhimurium*, *S. enteritis*, *Streptococos* y *H. bronchisepticus* (Navarrete, 2008).

### **XIII.5. Homeopático**

Se usan los sueros inmunes conjuntamente con la homeopatía. Se utiliza el Engystrol, *Echinaceum compositum*, *Cerebrom compositum*. El tratamiento homeopático se acompaña de un tratamiento higiénico-dietético (comida de fácil digestión y de bajo contenido proteico, el higiénico consiste en mantener al paciente ventilado y caliente) Además se administra un complejo vitamínico mineral (Navarrete, 2008).

### **XIII.6. Alternativas terapéuticas**

En los últimos años se ha divulgado entre los profesionales de la especialidad alternativas terapéuticas consisten en estimular la inmunidad innata, y de esa manera mejorar la evolución del curso clínico de la enfermedad o emplear fármacos que actúen interfiriendo con la replicación viral, limitando la acción del virus (Pinotti, 2012).

Estos comprenden un grupo de sustancias naturales y sintéticas entre las que se encuentran los lipopolisacáridos bacterianos, desafortunadamente, solo se dispone de información limitada acerca de su ventaja terapéutica, la cual es proporcionada por los laboratorios fabricantes y proveniente de casos clínicos aislados (Pinotti, 2012).

Un fármaco postulado para mejorar el porcentaje de éxito terapéutico es la azatioprina (AZP). Se trata de un análogo de las bases purínicas que actúa interfiriendo en la síntesis de los ácidos nucleicos (Pinotti, 2012). La azatioprina actúa en los linfocitos como células blanco, lo cual se valoró positivamente pues la replicación vírica del VDC se produce en los linfocitos en las primeras fases de la infección (Ferreyra, 2013).

Una de sus propiedades de éste fármaco la actividad de fosfodiesterasas (enzimas encargadas principalmente de la cataboliza de los RNAm) e inhibir ciertas polimerasas (enzimas encargadas de la síntesis de las cadenas de ácidos nucleicos) y que actúa en los linfocitos como células blanco, lo cual se valora positivamente pues la replicación vírica del VDC se produce en los linfocitos en las primeras fases de la infección. También se viene usando en medicina humana como medicamento inmunosupresor en pacientes que han sido sometidos a un trasplante por su acción inhibitoria sobre los linfocitos activados, así como en veterinaria en procesos autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (Ferreyra, 2013).



Para conseguir una combinación de fármacos que se adapte de la mejor manera posible a la fisiología y cuadro patológico del animal infectado es necesario considerar los efectos secundarios de la terapia combinada y, en este sentido, el uso crónico de rosiglitazona en altas dosis se ha asociado a un aumento del volumen plasmático y a la generación de hipertrofia concéntrica del corazón. En este último caso, una de las drogas que mejor se adecua a protocolos combinados es espironolactona, cuya farmacodinamia no sólo se restringe a controlar el volumen plasmático sino que además posee la capacidad de inhibir respuestas inmunes patológicas del tipo Th17. Este efecto fue demostrado tanto en ensayos *in vitro* –en los que la administración de esta molécula inhibe la secreción de citoquinas y la expresión de marcadores de superficie asociados a la activación de linfocitos Th 17– como en ensayos *in vivo*, en los que ratones tratados con espironolactona muestran una disminución en la progresión patológica de EAE (Céspedes *et al.*, 2010). Se ha demostrado que a pesar de todos estos intentos la infección persiste. A menudo, estos procesos celulares parecían estar funcionando. Pero durante las siguientes semanas, los focos infectados gradualmente aumentaban de tamaño (Zurbriggen *et al.*, 1995)

#### **XIV. PREVENCIÓN**

##### **XIV.1. Inmunidad del sistema nervioso**

El virus del moquillo canino causa inmunosupresión marcada debido a la infección en linfocitos T y B, siendo los T los más afectados. La linfopenia se debe principalmente al descenso de los linfocitos CD4+. La entrada del virus al sistema nervioso central (SNC) puede ocurrir a través de plaquetas o células mononucleares, o bien las partículas víricas pueden acceder libres a los espacios perivasculares de meninges y a los plexos coroideos del IV ventrículo y del epitelio endotelial. Hasta hace pocos años se postulaba la teoría del privilegio inmunitario cerebral, que consiste en una menor reactividad inmunitaria del cerebro que permitía evitar mayor lesión (Raurell y Centellas, 2012).

La persistencia del virus en el sistema nervioso central parece desempeñar un papel esencial en la progresión crónica de la enfermedad, pero no se sabe mucho acerca de los mecanismos de la persistencia del virus. En la región intratecal se presenta una respuesta inmune antiviral sobre todo en la forma progresiva crónica, con la invasión de células inflamatorias en el cerebro que conduce a la eliminación del virus. Sin embargo, la inflamación y la eliminación del virus está restringidos a ciertas lesiones; simultáneamente con esta respuesta inmune antiviral eficaz obviamente, el virus continúa su replicación y propagación en astrocitos y en otras áreas del cerebro sin provocar una respuesta inflamatoria las cepas se propagan en el mismo sistema (Zurbriggen et al., 1995). Aunque ahora se sabe que el SNC tiene capacidad de activar su sistema de defensa aunque expresa menor cantidad de moléculas del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) de clase II. Durante la infección por moquillo la microglía activada expresa más genes del CMH, sobre todo en la forma desmielinizante. (Raurell y Centellas, 2012).

#### **XIV.2. Principios en la inmunización contra el distemper canino**

El distemper canino se puede prevenir mediante la vacunación. Actualmente, las vacunas disponibles en el mercado en América del Norte contienen virus vivo modificado, es decir el cultivo de tejidos adaptado, células Vero adaptadas de tejidos de primates, en combinación con virus vivo modificado de adenovirus canino de tipo 2, coronavirus canino, virus de la parainfluenza canina y parvovirus canino (Deem *et al.*, 2000).

Los anticuerpos maternos interfieren con la inmunización y la persistencia de anticuerpos maternos en los cachorros e influye en gran medida en el tiempo apropiado de vacunación. El pasaje de anticuerpos maternos por vía transplacentaria oscila entre el 3% y el 20% del nivel sérico de la perra (Navarrete, 2008). La fracción predominante (alrededor del 80%) se absorbe en el intestino a partir del calostro, principalmente durante el primer día de vida. La vida media de los anticuerpos maternos es alrededor de 9 días. Los cachorros con títulos de anticuerpos séricos detectables con pocas excepciones resisten la inmunización

con VDC y no producen seroconversión después de la vacunación (Navarrete, 2008).

En un análisis epidemiológico, los perros de 1-5 años de edad resultaban ser más susceptibles a la infección por el VDC. Este hallazgo es diferente de otros informes donde los perros de 3-6 meses de edad resultaban ser más susceptibles al virus. La presencia de anticuerpos derivados de la madre en los jóvenes cachorros podría ser un problema en el momento de la vacunación primaria (Wimsatt *et al.*, 2004). La vida media de los anticuerpos derivados de la madre se había calculado y se encontró que era de 3-6 meses de edad, este se calculaba es el momento adecuado para vacunar a los cachorros ya que a esta edad no hay desaparición completa de los anticuerpos de la madre, que de otra forma interfiera con la desarrollo de anticuerpos de la vacuna. La práctica regular de la vacunación primaria en los jóvenes cachorros puede ser la razón para el presente hallazgo de que los perros de 3-6 meses de edad no son tan susceptibles en comparación con 1-5 años de edad. La susceptibilidad de los perros de 1-5 años de edad a la infección en este estudio podría ser debido al escaso desarrollo de anticuerpos vacúnales o puede ser debido a la interferencia de los anticuerpos maternos durante la inmunización primaria o malas condiciones de almacenamiento y manipulación de las vacunas o el estado inmunitario de los animales, lo que resultaría en el agotamiento rápido de los anticuerpos de la vacuna y la falta de vacunación sistemática de los perros (Latha *et al.*, 2007).

Recientemente, nuevas vacunas de ADN administradas por vía intramuscular mostraron ser altamente eficaz contra grave desafío CDV en ratones y perros. Desafortunadamente, los métodos no parenterales de la vacuna tienen una baja eficiencia en la producción de una respuesta inmune protectora. La baja eficiencia limita el uso potencial de los productos comerciales actualmente disponibles susceptibles (Wimsatt *et al.*, 2004).

La vacunación con el virus del sarampión ofrece una alternativa para vencer la interferencia inmune que provocan los anticuerpos maternos. Solo debe usarse como sustituto de la primera vacunación en cachorros de 6 a 12 meses y hay que

tener en cuenta que la inmunidad adquirida con esta vacuna es temporal y más débil que la ofrecida por la VVM (Navarrete, 2008).

La mayoría de las vacunas VDC disponibles en el mercado son genéticamente similares (Kapil y Neel, 2015). Curiosamente, mientras que los perros domésticos son comúnmente vacunados, no se encuentran entre las especies de carnívoros con mayor susceptibilidad al virus. Un estudio estima que hasta un 70 por ciento de los perros domésticos que fueron expuestos a la infección natural al VDC nunca desarrolló signos manifiestos de la enfermedad a pesar de que fueron seropositivos, lo que sugiere infección oculta. Del mismo modo, la experiencia ha demostrado que las vacunas desarrolladas con una alta eficacia en perros puede ser demasiado virulenta para las especies otras especies susceptibles (Wimsatt *et al.*, 2004)

## **XV. Conclusión**

La relevancia de VDC no sólo se restringe a la conservación de animales silvestres y a la medicina de caninos domésticos, sino que adicionalmente repercute en salud pública. Se ha propuesto el posible rol patológico de este virus en la enfermedad de Paget, patología que produce resorción ósea y que se caracteriza por el aumento de la actividad fagocítica de osteoclastos (macrófagos del tejido óseo). Esta hipótesis se basa en la detección de material genético de VDC en muestras de hueso pagético y por la capacidad del virus para generar patología metafisiaria en perros infectados durante el desarrollo de la enfermedad multisistémica. Considerando esto último, el estudio de la capacidad antiviral in vivo de azatioprina y ribavirina no sólo debe enfocarse en la resolución de la enfermedad, y la prevención del cuadro neurológico y las secuelas propias de la infección, sino que además debe evaluar si existe efecto terapéutico sobre la patología metafisiaria en caninos infectados y, de esta manera, utilizar esta enfermedad no sólo como modelo de estudio para nuevos tratamientos de esclerosis múltiple, sino que además para la enfermedad de Paget.

Debido al pequeño número de pacientes tratados con azatioprina, las conclusiones obtenidas sólo nos permiten proponer a este fármaco como tratamiento antiviral de uso restringido para los casos más severos que incluyan: infección del tracto respiratorio alto o bajo, piodermas superficiales y gastroenteritis no hemorrágicas, no calificando para el tratamiento aquellos pacientes que carezcan de antibioticoterapia complementaria y que presenten trombocitopenia, gastroenteritis hemorrágica o anemia moderada a severa. La búsqueda de un antiviral más seguro es uno de los desafíos más importantes en el diseño de protocolos terapéuticos capaces de limitar la infección y el compromiso de SNC. En este sentido, debido a su efecto antiviral demostrado para diversos virus humanos como hepatitis C, sarampión y VRS, los dos últimos, pertenecientes a la familia Paramyxoviridae, uno de los mejores candidatos corresponde a ribavirina, sin embargo es de limitado acceso para los médicos veterinarios y sus propiedades farmacocinéticas son desconocidas en *Canis familiaris*.

Luego del establecimiento de la viremia secundaria, una de las consecuencias más importantes es el compromiso de SNC, fenómeno explicado inicialmente por la interrupción de funciones celulares esenciales en oligodendrocitos, astrocitos y la microglia, gracias a fenómenos derivados de la replicación viral diferencial en estas poblaciones celulares. El establecimiento de una infección latente promueve un cuadro inflamatorio inmunomediado con poblaciones autorreactivas de linfocitos, cuyo origen se debe a alteraciones en los procesos fisiológicos encargados de inhibir el desarrollo de enfermedades autoinmunes. En este sentido, el diseño de propuestas terapéuticas requiere incorporar fármacos capaces de favorecer el rol modulador de las células dendríticas sobre la respuesta inmune patológica, específicamente sobre las poblaciones autorreactivas de linfocitos desplegadas en el tejido enfermo. Esta aproximación terapéutica no sólo debe incorporar inhibidores de NF- $\kappa$ B como sustitutos de glucocorticoides, sino que, además, un manejo nutricional acorde con el estado inmunológico del paciente. Debido a que uno de los principales fenómenos involucrados en la inducción del daño en SNC es la secreción local de citoquinas

proinflamatorias: andrografolido, rosiglitazona y NAC, representan buenas alternativas terapéuticas a incorporar en el tratamiento de pacientes con encefalopatía. La inhibición a distintos niveles de NF- $\kappa$ B por parte de estos compuestos permitiría que las células dendríticas presentes en SNC adquirieran un fenotipo inmaduro capaz de inducir células T. reguladoras (Treg) y al mismo tiempo inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias por la microglia y otras poblaciones celulares infectadas. Aunque para distemper aún no se han descrito las características fenotípicas de las poblaciones celulares responsables del daño citotóxico, es bastante probable que, al igual que para esclerosis múltiple, exista un subconjunto de linfocitos CD8<sup>+</sup> tanto  $\alpha\beta$  como  $\gamma\delta$  seleccionados y activados durante la presentación antigénica junto a linfocitos helper Th1 o Th17. Al considerar esto último, cabe destacar que, aunque el efecto terapéutico de vitamina A en animales infectados es desconocido, en estos últimos años se ha demostrado que el ácido retinoico, sintetizado a partir de retinol por DCs posee un rol importante en la adquisición de un fenotipo regulador de células T en EAE, una patología autoinmune asociada por varios autores a una respuesta patológica tipo Th17. Este fenómeno no sólo se observa en SNC, pues en patologías inflamatorias de sistema digestivo, caracterizadas por una respuesta patológica tipo Th17, también se ha demostrado el rol tolerogénico que cumplen DC en el homing de linfocitos Treg al intestino enfermo. Dicha función es llevada a cabo mediante la secreción de TGF- $\beta$  y ácido retinoico en la sinapsis inmunológica entre la DC y un linfocito T regulador. Adicionalmente, el ácido retinoico se ha demostrado capaz de generar *de novo* e *in vitro* Treg CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/FOXP3<sup>+</sup>, en ausencia de células dendríticas e incluso de manera independiente a las citoquinas secretadas durante el establecimiento de la sinapsis inmunológica. El rol del ácido retinoico se encuentra bien caracterizado para EAE, siendo demostrado incluso en pacientes con esclerosis múltiple, abriendo la posibilidad de utilizar vitamina A o ácido retinoico con el objetivo de potenciar el desarrollo de tolerancia en esquemas terapéuticos combinados que utilicen inhibidores de NF- $\kappa$ B.

Pese a que distemper canino es un virus ubicuo cuya infección es de elevada morbilidad y letalidad, a más de 100 años de su descubrimiento aún no existe un tratamiento estandarizado que permita aumentar la sobrevivencia de los animales enfermos en ausencia de secuelas severas. Nuestro esfuerzo debe considerar el diseño de un protocolo terapéutico para animales enfermos que evalúe el efecto terapéutico combinado de vitaminas (A, E y complejo B, en ausencia de ácido ascórbico), antibióticos, probióticos, inhibidores de NF- $\kappa$ B o bloqueantes de su unión a ADN en asociación a un antiviral (azatioprina o ribavirina). Dicha evaluación no sólo requiere considerar e incluir variables como género, edad y raza, sino que además los tiempos críticos de intervención durante la evolución de la patología, siendo los más importantes el inicio de la ventana de inmunosupresión y la génesis del cuadro inmunomediado en SNC. Aunque el rol de las células dendríticas en el contexto de la inmunopatología de SNC no se conoce del todo para virus distemper en *Canis familiaris*, existe abundante información sobre el rol de este subconjunto celular en diversas patologías infecciosas e inmunomediadas experimentales desarrolladas en el modelo *Mus musculus*. Dichas enfermedades han sido herramientas significativas en la evaluación de nuevos tratamientos dirigidos a modular la fisiología de la célula dendrítica y la respuesta inmune a nivel de la sinapsis inmunológica. Sin embargo, mientras no se pueda demostrar dicho efecto modulador sobre las células dendríticas caninas *in vitro*, el efecto terapéutico de la combinación terapéutica propuesta se limita a la evaluación *in vivo* de pacientes naturalmente infectados. Esta restricción se explica, en parte, al limitado conocimiento del comportamiento, distribución y funcionalidad de las diversas subpoblaciones de células dendríticas en caninos domésticos, siendo un área de la inmunología veterinaria poco abordada en la actualidad, pese a que los modelos caninos de enfermedad autoinmune espontánea (no experimental), como la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, *Inflammatory Bowel Disease*) y la encefalopatía causada por VDC recapitulan muchos de los eventos desplegados durante la fisiopatología de la enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple, respectivamente. Al combinar eventos de naturaleza infecciosa e inmunomediada que afectan la funcionalidad de las

células dendríticas a nivel de sinapsis inmunológica, tanto en la inhibición selectiva de la subpoblación de linfocitos Th1 como en la génesis de una respuesta inmune exagerada Th1 o Th17, la infección por virus distemper canino representa uno de los mejores modelos de estudio para nuevas alternativas terapéuticas.

## **XVI. BIBLIOGRAFIA**

1. Aliberti J, Schulz O, Pennington DJ, Tsujimura H, Sousa CR, Ozato K, Sher A. 2003. Essential role for ICSBP in the in vivo development of murine CD8 $\alpha$ + dendritic cells. *Blood*. 101(1): 305-310.
2. Amude AM, Alfieri AF, Alfieri AA. 2010. Clinical courses and neurological signs of canine distemper virus infection in dogs. Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology. *Sao Paulo: Formatex*. 723-7328.
3. Astete JM. 2010. Moquillo Canino. Sirivs. *Sistema de Revisiones en Investigación Veterinaria de San Marcos*. 2: 2-11.
4. Báez, J. 2012. Estudio de los receptores y mecanismos de entrada de los paramixovirus: virus respiratorio sincitial y virus de la enfermedad de Newcastle. Tesis. Doctor en Biología. Universidad de Salamanca. Salamanca. 194 p.
5. Banchereau J, Steinman R. M. 1998. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 392: 245-252.
6. Bengis RG, Kock RA, Fischer J. 2002. Infectious animal diseases: the wildlife/livestock interface. *Revue Scientifique et Technique-Office international des épizooties*. 21(1): 53-66.
7. Bravo LC. 2007. Estudio retrospectivo del Distemper Canino en animales llegados al hospital universitario de veterinaria (Ciudad de Santa Cruz de la Sierra, Quinquenio 2002-2006). Tesis. Médico Veterinario Zootecnista. UAGRM. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. 40 p.
8. Bresalier M, Worboys, M. 2014. 'Saving the lives of our dogs': the development of canine distemper vaccine in interwar Britain. *The British Journal for the History of Science*. 47(02): 305-334.



9. Cardeillac A, Evolutiva SG. 2011. Diagnóstico y caracterización de una cepa de campo uruguaya del virus Distemper Canino. Tesis de grado. Universidad de la República (Uruguay) Facultad de Ciencias. Uruguay.45 p.
10. Carvalho OV, Botelho CV, Ferreira C, Scherer PO, Soares J, Almeida MR, Silva A. 2012. Immunopathogenic and neurological mechanisms of canine distemper virus. *Advances in virology*. 163860: 1-10.
11. Céspedes PF, Cruz P, Navarro CO. 2010. Modulación de la respuesta inmune durante la infección por virus distemper canino: implicancias terapéuticas y en el desarrollo de vacunas. *Archivos de medicina veterinaria*. 42(2): 15-28.
12. Deem SL, Spelman LH, Yates RA, Montali RJ. 2000. Canine distemper in terrestrial carnivores: a review. *Journal of Zoo and Wildlife medicine*. 31(4): 441-451.
13. Delgado SP, Ramírez RI, Zúñiga ES. 1993. Caracterización del virus del Distemper (moquillo canino) en cultivos celulares, aislado de animales clínicamente enfermos. *Veterinaria México*. 24(1): 15-19.
14. Duignan PJ, Van Bresse MF, Baker JD, Barbieri M, Colegrove KM, De Guise S, *et al.* 2014. Phocine distemper virus: Current knowledge and future directions. *Viruses*. 6(12): 5093-5134.
15. Ferreyra E. 2013. Uso de la Azatioprina en el tratamiento del Distemper canino. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*. 14(1): 1-3.
16. Frisk AL, König M, Moritz A, Baumgärtner W. 1999. Detection of canine distemper virus nucleoprotein RNA by reverse transcription-PCR using serum, whole blood, and cerebrospinal fluid from dogs with distemper. *Journal of clinical microbiology*. 37(11): 3634-3643.
17. Galán A, Gamito A, Carletti BE, Guisado A, de las Mulas JM, Pérez J, Martín EM. 2014. Uncommon acute neurologic presentation of canine distemper in 4 adult dogs. *The Canadian Veterinary Journal*. 55(4): 373.

18. Garde E, Pérez G, Acosta G, Bronsvort BM. 2013. Characteristics of a canine distemper virus outbreak in Dichato, Chile following the February 2010 earthquake. *Animals*. 3(3): 843-854.
19. Gordon CH, Banyard AC, Hussein A, Laurenson MK, Malcolm JR, Marino J, et al. 2015. Canine distemper in endangered Ethiopian wolves. *Emerging infectious diseases*. 21(5): 824.
20. Gregers L, Frederik J, Vedsted AS, Andresen L, Chriél M, Hagberg E, et al. 2015. Associations between biosecurity and outbreaks of canine distemper on Danish mink farms in 2012–2013. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 57(66): 1-7.
21. Harkonen T, Dietz R, Reijnders, P, Teilmann J, Harding K, Hall A, Rasmussen TD, et al. 2006. The 1988 and 2002 phocine distemper virus epidemics in European harbour seals. *Diseases of aquatic organisms*. 68(2): 115-130.
22. Hurtado D. 2012. Nueva perspectiva de la parvovirus canina en el sur del Valle de Aburrá. Tesis. Médico Veterinaria. Corporación Universitaria Lasallista Facultad Ciencias Agropecuarias. Caldas Antioquia. 51 p.
23. Iruretagoyena I, Sepúlveda SE, Lezana JP, Hermoso M, Bronfman M, Gutiérrez MA, et al. 2006. Inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B enhances the capacity of immature dendritic cells to induce antigen-specific tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 318(1): 59-67.
24. Jara C, Matus P, Moreira R. 2007. Distemper canino en Isla Robinson Crusoe (Archipiélago Juan Fernández, V Región): antecedentes de un brote epidémico. *Boletín Veterinario Oficial SAG*. 8: 1-19.
25. Kapil S, Neel T. 2015. Canine Distemper 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): 687-691.
26. Khot PD, Fredricks DN. 2009. PCR-based diagnosis of human fungal infections. *Expert review of anti-infective therapy*. 7(10): 1201-1221.

27. Kuiken T, Kennedy S, Barrett T, Van de Bildt, M, Borgsteede H, Brew D, Forsyth MA, *et al.* 2006. The 2000 canine distemper epidemic in Caspian seals (*Phoca caspica*): pathology and analysis of contributory factors. *Veterinary Pathology Online*. 43(3): 321-338.
28. Latha D, Srinivasan SR, Thirunavukkarasu PS, Gunaselan L, Ramadass P, Narayanan RB. 2007. Assessment of canine distemper virus infection in vaccinated and unvaccinated dogs. *Indian Journal of Biotechnology*. 6(1): 35.
29. Leisewitz AL, Carter A, Van Vuuren M, Van Blerk L. 2001. Canine distemper infections, with special reference to South Africa, with a review of the literature: review article. *Journal of the South African Veterinary Association*. 72(3): 127-136.
30. Lempp C, Spitzbarth I, Puff C, Cana A, Kegler K, Techangamsuwan, S, Seehusen F, *et al.* 2014. New aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis. *Viruses*. 6(7): 2571-2601.
31. Linares SE, Correa AM, Velásquez LH. 2010. Diagnóstico de moquillo canino con la prueba Dot-ELISA. *Vet. Zootec*. 4(2): 77-84.
32. Loney C, Mottet G., Roux L, Bhella D. 2009. Paramyxovirus ultrastructure and genome packaging: cryo-electron tomography of sendai virus. *Journal of virology*. 83(16): 8191-8197.
33. Lorenzana LC. 2008. Actualización en la terapéutica del moquillo canino. División animales de compañía laboratorios Virbac México SA de CV <http://www.webveterinaria.com/virbac/news13.html>. (08 agosto de 2015).
34. Martin J. 1986. The structure and composition of morbilliviruses: a brief review antigenic structure, canine distemper virus, Measle virus; peste des petits ruminants virus, rinderpest virus. *Revue Scientifique et Technique*. 5(2): 389-393.
35. Messling V, Harder TC, Moennig V, Rautenberg P, Nolte I, Haas L. 1999. Rapid and sensitive detection of immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against canine distemper virus by a new recombinant

- nucleocapsid protein-based enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of clinical microbiology*. 37(4): 1049-1056.
36. Morris SE, Zelner JL, Fauquier DA, Rowles TK, Rosel PE, Gulland F, Grenfell BT. 2015. Partially observed epidemics in wildlife hosts: modelling an outbreak of dolphin morbillivirus in the northwestern Atlantic, June 2013–2014. *Journal of The Royal Society Interface*. 12(112): 1-12.
37. Navarrete DJ. 2008. Prevención y Tratamiento del Distemper Canino. Tesis. Médico Veterinario Zootecnista. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Michoacán. 64 p.
38. Nikolin VM, Osterrieder K, Von Messling V, Hofer H, Anderson D, Dubovi E, *et al.* 2012. Antagonistic pleiotropy and fitness trade-offs reveal specialist and generalist traits in strains of canine distemper virus. *Plos one*. 7(12): 1-9.
39. Pardridge M. 1999). Blood-brain barrier biology and methodology. *Journal of neurovirology*. 5(6): 556-569.
40. Pinotti M, Gollan A, Delgado A, Passeggi C, Occhi H, Blainq L, Canavesio M. 2009. Distemper canino. *FAVE Sección Ciencias Veterinarias*. 8(2): 29-45.
41. Pinotti MA. 2012. Distemper Canino: evaluación de dos alternativas terapéuticas y caracterización de aspectos clínico-epidemiológicos en la ciudad de Santa Fe, durante los años 1998-2009. Tesis. Magister en Ciencias Veterinarias. Facultad de Ciencias Veterinarias Universidad Nacional del Litoral. Esperanza. 105 p.
42. Qeska V, Barthel Y, Herder V, Stein V, Tipold A, Urhausen C, *et al.* 2014. Canine distemper virus infection leads to an inhibitory phenotype of monocyte-derived dendritic cells in vitro with reduced expression of co-stimulatory molecules and increased interleukin-10 transcription. *PloS one*. 9(4): 1-9.
43. Raurell X, Laporta M. 1995. Meningo-encéfalo-mielitis provocada por el virus del moquillo. *Clínica veterinaria de pequeños animales*. 15(4): 199-205.

44. Raurell X, Centellas C. 2014. Moquillo Canino Neurologico. Noviembre 20, 2015, de ARGOS PV Sitio web:[http://argos.portalveterinaria.com/noticia.asp?ref=9621&cadena=moquillo\\_canino\\_neurologico&como=1](http://argos.portalveterinaria.com/noticia.asp?ref=9621&cadena=moquillo_canino_neurologico&como=1).
45. Rivera WY. 2012. Comparación en el diagnóstico de distemper canino, mediante el kit-cdv, con la citología del tercer párpado. Tesis. Médico Veterinario Zootecnista. Universidad de Guayaquil Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Guayaquil, Ecuador. 114 p.
46. Sandin M. 2008. Métodos de estudio y diagnóstico viral. *Recuperado de: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap,208>*.
47. Si W, Zhou S, Wang Z, Cui S J. 2010. A multiplex reverse transcription-nested polymerase chain reaction for detection and differentiation of wild-type and vaccine strains of canine distemper virus. *Virology journal*. 7(1): 1-6
48. Sips G, Chesik D, Glazenburg L, Wilschut J, De Keyser J, Wilczak N. 2007. Involvement of morbilliviruses in the pathogenesis of demyelinating disease. *Reviews in medical virology*. 17(4): 223-244.
49. Tan B, Wen YJ, Wang FX, Zhang SQ, Wang XD, Hu J X, *et al*. 2011. Pathogenesis and phylogenetic analyses of canine distemper virus strain ZJ7 isolate from domestic dogs in China. *Virology journal*. 8(520): 1-9.
50. Terio KA, Craft ME. 2013. Canine distemper virus (CDV) in another big cat: should CDV be renamed carnivore distemper virus. *MBio*. 4(5): 1-3.
51. Viana M, Cleaveland S, Matthiopoulos J, Halliday J, Packer C, Craft ME, *et al*. 2015. Dynamics of a morbillivirus at the domestic-wildlife interface: Canine distemper virus in domestic dogs and lions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 112(5): 1464-1469.
52. Wheeler JT. 2007. El Moquillo Canino ¿tiene cura?. *REDVET*. Revista electrónica de Veterinaria. 7(6): 1-5.
53. Wimsatt J, Biggins E, Williams S, Becerra M. 2004. The quest for a safe and effective canine distemper virus vaccine for black-footed ferrets:

In Recovery of the black-footed ferret: progress and continuing challenges.  
*Science for a changing world*. 2005–5293: 248-266 p.

54. Wünschmann A, Kremmer E, Baumgärtner W. 2000. Phenotypical characterization of T and B cell areas in lymphoid tissues of dogs with spontaneous distemper. *Veterinary immunology and immunopathology*. 73(1): 83-98.
55. Zurbriggen A, Graber HU, Wagner A, Vandeveld M. 1995. Canine distemper virus persistence in the nervous system is associated with noncytolytic selective virus spread. *Journal of virology*. 69(3): 1678-1686.