

100



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

"INMUNOLOGIA VETERINARIA APLICADA INFECCIONES POR MORBILIVIRUS EN FAUNA SILVESTRE"

TRABAJO DE SEMINARIO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA PRESENTA: HEBER RAMON SANTIAGO LOPEZ

ASESOR: DR. ANDRES ROMERO ROJAS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES-CUAUTITLAN



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN. Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario

" Inmunología Veterinaria Aplicada "

" Infecciones por Morbilivirus en fauna silvestre "

que presenta el pasante Heber Ramón Santiago López

con número de cuenta: 9361943-3 para obtener el título de
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 3 de Diciembre de 2001

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I MVZ. Fernando Alberto Muñoz Tenería

II Dr. Andrés Romero Rojas

III QFB. Alicia Alquicira Camacho

AGRADECIMIENTOS

Deseo hacer manifiesto un profundo y sincero agradecimiento a todas las personas que de una y de otra manera han sido parte importante en mi formación personal, expresado a través de la culminación de esta etapa en mi vida, resumida en éste título profesional.

INDICE:

<i>Introducción</i>	1
<i>Etiología</i>	3
<i>Morbilivirus de los Bovinos</i>	
<i>Peste Bovina</i>	6
<i>Peste de los Pequeños Rumiantes</i>	11
<i>Distemper en Mamíferos Marinos</i>	15
<i>Distemper Canino</i>	22
<i>Inmuología</i>	26
<i>Neurofisiopatología de la Infección</i>	
<i>por el Virus del Distemper Canino</i>	29
<i>Otras Especies</i>	31
<i>Inmunización en Otras Especies</i>	36
<i>Morbilivirus Equino Australiano</i>	38
<i>Conclusiones</i>	41

INTRODUCCIÓN :

Durante siglos, las infecciones por morbilivirus han tenido enorme impacto en las especies animales incluido el hombre. El virus del Sarampión, introducido por los europeos, en los tiempos de la conquista fue causa de elevada mortandad en la población de todas las naciones que fueron siendo colonizadas y que posteriormente prevaleció en los países subdesarrollados.

La plaga de los bovinos durante los siglos XVIII y XIX en Europa fue introducida por los comerciantes provenientes del Este. La Peste Bovina fue introducida al continente africano desde la India durante la guerra en Abisinia, durante la última década del siglo XIX con efectos devastadores para las especies susceptibles tanto domésticas como silvestres, y a partir de esa fecha la diseminación que a tenido abarca prácticamente a toda la superficie terrestre.

Otra enfermedad causada por morbilivirus es la llamada Peste de los Pequeños Rumiantes, la cual es endémica del oeste de África, y en años recientes se ha extendido a través del este y sureste de Asia por Bangladesh.(10)

En carnívoros el virus del Distemper Canino causa serios problemas en muchas especies, tanto domésticas como silvestres. Puede ser controlado por vacunación en algunas especies, como en el perro, pero es prácticamente imposible su erradicación en especies silvestres dada la extensa variedad de hospedadores o transmisores en el medio natural.(3,6)

Nuevos morbilivirus de consecuencias ecológicas importantes para mamíferos marinos fueron descubiertos durante la década de los 80's; el Virus del Distemper de los Fócidos con sus dos variedades, el Distemper de la Marsopa y el Distemper del Delfín son de las últimas especies virales del género que afectan exclusivamente a mamíferos marinos, sin embargo, y para mala fortuna del ser humano, en la última

década del siglo XX ha sido reportado un morbilivirus que afecta a los caballos, pero que tiene efectos letales para el hombre. (11,12)

Estamos pasando por una etapa en la que se ha hecho, de cierta manera, de lado la investigación con fines no lucrativos, puesto que la ciencia a tenido estancamientos en investigación de especies animales no comerciales, o bien, las investigaciones llegan solo hasta que se obtiene un beneficio aplicable al humano directamente.

También es cierto que dentro de las investigaciones médicas, el área de la inmunología ha tenido en fechas recientes un importante repunte, pero todavía faltan muchas cosas por dar a conocer, y más en el campo de la medicina veterinaria.

ETIOLOGIA

CLASIFICACION:

FAMILIA: Virus RNA

ORDEN: *Mononegavirales*

FAMILIA: *Paramyxoviridae*

Subfamilia: *Paramyxovirinae*

Géneros: *Respirovirus*.- Virus de Parainfluenza Humana tipo 1

Rubulavirus.- Virus del Ojo Azul en Cerdos

Morbilivirus.- Virus del Distemper Canino

Posible género nuevo: *Morbilivirus Equino Australiano*

(26)

ESTRUCTURA VIRAL:

CARACTERÍSTICAS:

Paramyxovirus {*para*, similar a (orto) myxovirus; *myxa*, mocos}

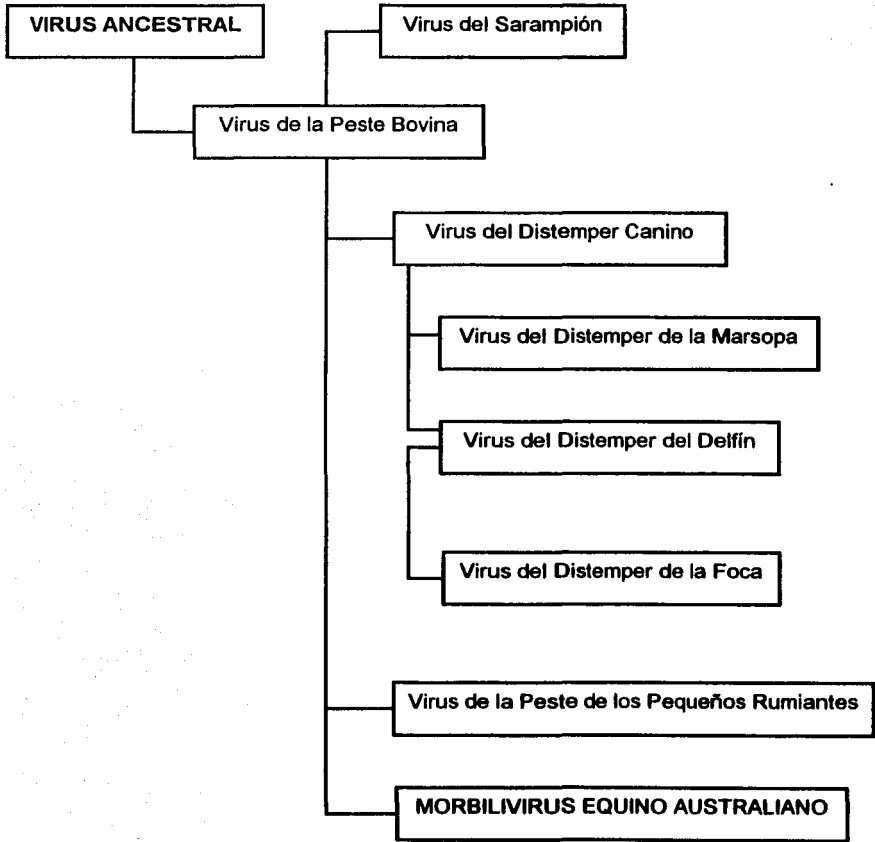
Diámetro: 150 – 300 nm.

Una envoltura lipoprotéica recubre la nucleocápside helicoidal que contiene un RNA de cadena simple, no segmentado y con sentido negativo.

Presenta dos proteínas de superficie: Hamaglutinina (HA) y la Proteína de fusión (F), responsables de la adhesión y fusión con la membrana celular del huésped. La nucleocápside (N) protege el RNA. Otras dos proteínas virales son la Polimerasa protéica (L) y la Fosfoproteína (P), ambos asociados a la transcripción y replicación.

Se conocen por completo, las secuencia genómicas de los virus del Sarampión, de la Peste Bovina y del Distemper Canino, lo cual puede favorecer el desarrollo de técnicas de manipulación genética para la elaboración de vacunas en las diferentes especies susceptibles. (2,3,6,33)

ARBOL FILOGENETICO



(7,12,28)

MORBILIVIRUS DE LOS BOVINOS:

(PESTE BOVINA, CATTLE PLAGUE, RINDERPEST)

EPIDEMIOLOGIA:

El morbilivirus más devastador es el de la Peste Bovina (PB), el cual todavía persiste en Asia y África, y esto es debido a la alta morbilidad próxima al 100%, y también por su elevada mortalidad llegando al 90 – 100%

Es una de las plagas más antiguas. De origen asiático, se describió por primera vez en el siglo IV.

Durante los siglos XVIII y XIX causó serios problemas en Europa, y a principios del siglo XX llegó al continente africano.

Debido al interés comercial que existe, este virus se vigila muy atentamente.

Ahora se sabe que existen tres cepas de la PB de las cuales, una esta confinada en Asia mientras que las otras dos circulan en África.

Como agente causal fue identificado por primera vez en 1902.

En 1920 dio origen a la Oficina Internacional de Epizootias, en Paris, la organización que hasta ahora convoca periódicamente a las autoridades mundiales en salud animal, para establecer medidas de seguridad. La última epizootia en Europa ocurrió en Bélgica en este mismo año.

El rango de hospedadores descrito para la PB es muy extenso e incluye especies de bovinos tanto europeos como asiáticos, observando una resistencia natural mayor en los de la especie *Bos indicus*.

Las especies silvestres que se afectan, son el búfalo de agua, casi todos los cérvidos y antílopes, así como los hipopótamos y camellos, los cerdos también manifiestan la enfermedad y además, pueden servir como reservorios de la enfermedad. Se reporta una resistencia natural mayor en los bovinos y cerdos asiáticos.

Basándose en los análisis filogenéticos, se ha llegado a sugerir que el VPB es el arquetipo de los morbilivirus y que dio origen al virus del Sarampión y al Distemper Canino hace 5,000 – 10,000 años.

FISIOPATOLOGÍA:

Una vez que entra el virus por las vías aéreas hay una primera replicación en tonsilas y ganglios linfáticos mandibulares y faríngeos. La viremia se desarrolla a los 2 ó 3 días después de lo cual el virus puede ser encontrado en nódulos linfáticos, bazo, médula ósea y en la mucosa del tracto respiratorio superior, pulmones y en tracto gastrointestinal.

Cuando el virus llega y se replica en la mucosa nasal, produce necrosis, erosiones y exudado fibrinoso. Una marcada linfopenia es el resultado de la replicación viral y destrucción de órganos linfoides, especialmente de los linfonodos mesentéricos y tejido linfoide asociado a intestinos.

La inmunodeficiencia que se desarrolla posteriormente, producida por la destrucción de tejido linfoide, da lugar a que las infecciones que han estado latentes, en este momento se manifiesten ya sea por un solo agente etiológico o combinado.

La virulencia de la cepa es determinante en la presentación de las lesiones.

Las cepas menos virulentas inducen lesiones menos extensas, pero afectan también al epitelio urogenital. En el ciego, colon y recto las "rayas de tigre" son comúnmente encontradas; estas son causadas por la distensión de los capilares por los eritrocitos.

Cuerpos de inclusión eosinofílicos intracitoplasmáticos son comúnmente encontrados en células epiteliales infectadas.

La deshidratación en infecciones agudas producidas por la diarrea, induce cambios hematológicos y en la química sanguínea. Como resultado de estas modificaciones, el total de proteínas séricas y la concentración de cloruros aumenta.

El volumen del paquete celular se incrementa aproximadamente del 40 al 65 %. Al momento de morir, la sangre del animal es oscura, espesa y tarda para coagular.

Los animales que llegan a sobrevivir desarrollan una inmunidad perdurable.

Los anticuerpos neutralizantes aparecen 6 – 7 días después de que aparecen los signos clínicos y los títulos máximos son conservados durante las tres o cuatro semanas postinfección.

SIGNOLOGIA CLINICA :

La amplia gama de la presentación clínica que varía de la forma inaparente a los casos sobreagudos, se debe a las diferencias de virulencia entre las cepas, así como a la susceptibilidad del huésped. Después de la infección natural y de un periodo de incubación de 3 a 15 días, es clásico en el ganado la elevación brusca de la temperatura de 40 a 40.6°C. Entre uno a dos días después de la elevación de la

temperatura, aparecen las descargas nasal y lagrimal, acompañadas por depresión, sed, anorexia y leucopenia.

Todas las mucosas visibles están congestionadas y la conjuntiva, con exudado seroso que se convierte posteriormente en mucopurulento. Generalmente entre el segundo y tercer día de que aparece la fiebre, aparecen lesiones bucales, de las cuales producen salivación excesiva que aumenta al agravarse el caso.

Entre el 3^{er} y 5^o día, la temperatura alcanza su máximo grado; generalmente la diarrea se inicia al decrecer la temperatura; cuando la diarrea se incrementa en intensidad, se convierte en hemorrágica con dolor abdominal, respiración acelerada, ocasionalmente tos, severa deshidratación y emaciación, seguida de postración y muerte, que generalmente se presenta a los 6 – 12 días después de iniciada la fiebre.

DIAGNOSTICO:

En países en donde la PB es endémica, el diagnóstico clínico puede ser suficiente; en países libres de la enfermedad, debe diferenciarse de fiebre aftosa, fiebre catarral maligna, diarrea viral bovina y coccidiosis aguda, entre otras.

En el laboratorio se realiza el aislamiento viral en cultivos de tejidos o en animales, se usan extractos de ganglios linfáticos de animales infectados para fijación de complemento o pruebas de precipitación en difusión de agar-gel como antígenos, frente a sueros hiper-inmunes de conejo frente a PB. Pruebas de virus neutralización en cultivos celulares se pueden llevar a cabo con el suero de animales que estuvieron enfermos por largo tiempo, suficiente para desarrollar anticuerpos. Un diagnóstico definitivo se puede obtener por pruebas de protección cruzada usando ganado inmune y susceptible.

CONTROL:

Se han utilizado con éxito tanto vacunas de cultivos celulares inactivadas, como vacunas a virus vivo atenuado. Se han logrado diferentes grados de atenuación del virus de la PB, por medio de pases seriados del virus en cabras, conejos, embriones de pollo y cultivos celulares. Las vacunas atenuadas de cultivos celulares Plowright producen inmunidad de por vida al ganado bovino, ya sea resistente o susceptible a la PB.

Actualmente la producción de vacunas recombinantes esta todavía en fase de experimentación, por lo que su aplicación práctica, aún no se difunde.

(10,24)

PESTE DE LOS PEQUEÑOS RUMIANTES:

(PEST OF SMALL RUMIANTS, PESTIS DES PETITS RUMINANTS, KATA)

EPIDEMIOLOGIA:

La Peste de los Pequeños Rumiantes (PPR) fue originalmente descrita en 1942, por los investigadores en la Costa de Marfil. Ha sido llamada así, por su semejanza con la PB.

Mornet *et al* identificaron al agente causal en 1956. Durante muchos años se consideró como una mutante del VPB, el cual era específicamente patógeno para cabras y ovejas, al haber perdido su virulencia para los bovinos.

La PPR es prevalente en el oeste, el medio oeste y el centro de África.

Existen actualmente cuatro cepas del virus a nivel mundial, de las cuales una es la responsable de la diseminación de la enfermedad a través de Asia durante los últimos 8 años.

El Venado cola blanca ha sido encontrado como altamente susceptible, así como la Gacela y otras especies de antilopes y se considera que juegan un papel importante en la epizootiología de la enfermedad. Aún cuando los cerdos pueden ser experimentalmente infectados en forma subclínica, no se ha demostrado que desarrollen signos clínicos o que transmitan la enfermedad a bovinos o cabras susceptibles y por lo tanto carecen de importancia epizootiológica en la Peste de los Pequeños Rumiantes

Se considera que el estado de portador no existe en la PPR, a diferencia de la PB. Sin embargo, los animales afectados con un cuadro subclínico pueden difundir la

infección durante la fase de incubación. No existe evidencia de que el virus persista en tejido de animales recuperados.

FISIOPATOLOGÍA:

Es una enfermedad viral aguda o subaguda de la ovejas y de las cabras, caracterizada por fiebre, estomatitis necrótica, gastroenteritis y neumonía. Las ovejas son menos susceptibles que las cabras; los bovinos solamente se infectan de manera subclínica.

El virus ha sido adaptado para replicarse en cultivos celulares de riñón o testículos de ovino, de origen embrionario o neonatal, así como en cultivos celulares de línea, de células Vero. El virus induce un efecto citopático, caracterizado por la formación de grandes células multinucleadas, con cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos y redondeamiento de las mismas.

La secuencia de eventos que se originan por la infección de este virus, es semejante a la que ocurre con el VPB, pero a diferencia de ésta, aquí se dan casos subclínicos.

SIGNOS:

En casos agudos, se presenta una fiebre de hasta 40 – 41°C. Los animales afectados se ven enfermos e inquietos, con poco apetito, el pelo poco lustroso, el hocico seco, las mucosas congestionadas. Al poco tiempo se observa descarga nasal serosa, que después se vuelve mucopurulenta y ocasiona un aliento putrefacto. El periodo de incubación es normalmente de 4 a 5 días. En algunos animales afectados se desarrolla una profusa conjuntivitis catarral, que puede producir adherencia de los párpados; se puede observar estomatitis necrótica, la cual

se inicia con pequeños focos rugosos y rojizos de necrosis superficial. Las áreas afectadas incluyen los bellos, la encía inferior y alrededor de las inserciones de los dientes anteriores. En casos más severos, las áreas necróticas pueden incluir el rodete dentario, el paladar, los carrillos y sus papilas, así como la lengua. Se observa ptialismo. La diarrea puede ser un signo constante, pudiendo ser profusa, pero normalmente no es hemorrágica, en fases finales se observan signos de bronconeumonía. Los animales gestantes pueden abortar.

El curso de la enfermedad es de 5 a 10 días. La enfermedad es más severa en animales jóvenes, presentando morbilidad y mortalidad elevada. Las manifestaciones clínicas pueden complicarse, al activarse infecciones secundarias latentes.

DIAGNOSTICO:

Un diagnóstico presuntivo puede realizarse con base en los signos clínicos, patológicos y epizootiológicos. El diagnóstico confirmatorio sólo se hace mediante pruebas de laboratorio, con base en el aislamiento y tipificación del virus.

Las muestras requeridas son: sangre con anticoagulante, nódulos linfáticos, tonsilas, bazo y pulmón. La detección de los antígenos virales se realiza con pruebas de fijación de complemento o de precipitación en gel de agar; pero estas técnicas, no diferencian al virus con el de la PB. La detección del aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes del virus, en animales sobrevivientes, tiene también valor diagnóstico.

El diagnóstico diferencial debe incluir enfermedades gastrointestinales, infecciones respiratorias e intoxicaciones.

CONTROL:

Las cabras susceptibles han sido protegidas de la PPR por inoculación con suero producido en bovinos, los cuales estaban hiperinmunizados contra la PPR. El empleo de vacunas a virus vivo modificado, producidos en cultivos celulares se emplea con regular éxito; y el mejor resultado se obtiene con el empleo de vacunas atenuadas, esta línea se obtiene después de 51 pasajes del virus en células de riñón embrionario, la cual es muy eficiente para proteger cabras y ovejas de la infección natural por aproximadamente un año.

Un aspecto importante para lograr el control de la enfermedad, consiste en la eficacia de las medidas preventivas. En la erradicación de la PB y de la PPR, el procedimiento de sacrificio es recomendado cuando aparece en zonas nuevas.

Todos los borregos y cabras enfermos y aquellos expuestos al contagio deben ser sacrificados y destruidos por incineración. Las granjas afectadas deben ser desinfectadas y cuarentenadas las áreas de influencia. La restricción en la movilización de animales y sus productos debe ser obligatoria. (10,24)

DISTEMPER EN MAMÍFEROS MARINOS:

FOCAS, DELFINES, BALLENAS Y MARSOPAS

EPIDEMIOLOGÍA:

El papel que han jugado los morbilivirus en pasadas epizootias, como la ocurrida en Focas cangrejeras del antártico (*Lobodon carcinophagus*) en 1955, es tomado como una especulación. Sin embargo, es más probable que un morbilivirus fuera responsable en 1982 de muchas muertes ocurridas en Toninas (*Tursiops truncatus*) en Florida, EUA, así como en el brote que se dio en las costas del Atlántico de los EUA, entre los años 1987 y 1988, que diezmó poblaciones costeras de Toninas migratorias.(12, 13, 16, 21)

El primer descubrimiento de morbilivirus como tal, en mamíferos marinos, se dio en 1988 con el Virus del Distemper de la Foca (VDF). En Abril de ese año, focas comunes (*Phoca vitulina*) abortaron sus cachorros en las islas de Dinamarca, y ésto, fue el inicio de una serie de muertes que rápidamente se extendió, llegando a contarse un aproximado de 18,000 focas muertas. La Foca gris (*Halichoerus grypus*), resultó también afectada, pero con menos muertes.(7,16,21, 22, 28, 33)

Un segundo brote se dio en Holanda al año siguiente, afectando mayoritariamente a la foca común.(21, 22, 28)

En una epizootia ocurrida en Siberia que produjo la muerte de al menos 1000 focas sibericas (*Phoca siberica*), el culpable fue una cepa de campo del VDC y que en un principio, fue considerado como una variedad del VDF.

Concurrente con la epizootia del VDF, numerosas Marsopas comunes (*Phocoena phocoena*) encallaron en costas irlandesas con lesiones por Distemper y, 2 años después, otros ejemplares con la misma enfermedad en el mar del Norte. El morbilivirus de la Marsopa fue aislado en ambos brotes.(28)

En el Atlántico oeste, epizootias recurrentes se presentaron en Focas comunes durante el invierno de 1991 – 1992.(7)

Hay evidencia de que el VDF no se había presentado en focas comunes europeas antes de 1988. se sabe ahora que los morbilivirus de mamíferos marinos no se limitan a las aguas europeas. Serológicamente, se sabe que existe infección en pinnípedos de Groenlandia.

La foca de Groenlandia (*Phoca groenlandica*), juega un papel muy importante en la epizootiología del VDF en el Atlántico norte y Ártico, lo cual se atribuye al estrecho contacto que mantiene con muchas especies migratorias.(7, 12, 16, 39)

La presencia de anticuerpos neutralizantes para morbilivirus en el suero de Toninas en vida libre colectados durante 1987, fue la primer evidencia de que cetáceos del Atlántico oeste eran infectados. Este hallazgo fue seguido por el descubrimiento de una infección enzootica en dos especies de Ballena Piloto (*Globicephala melas*) ocurridas en la costa atlántica de los EUA.(13)

Otros estudios revelan la presencia de anticuerpos a morbilivirus en 11 de 15 especies de odontocetos en vida libre muestreados desde el Ártico canadiense hasta el Golfo de México.(13, 21)

En 1995, se informó que el Manatí de Florida (*Trichechus manatus latirostris*) es el único sirénido en el cual anticuerpos a morbilivirus han sido reportados.(14)

SUSCEPTIBILIDAD DE ESPECIES:

Sobre la base de infecciones tanto natural como experimental, la foca común parece ser la más susceptible al VDF si se toma en comparación con la foca gris.

Aunque la razón para esta diferencia es desconocida, es probable que sea determinada por factores específicos del hospedador a nivel de receptor celular para el virus, diferencias en la presentación o procesamiento de antígenos, o bien, por diferencias en la respuesta inmune. Se diferencian dos cepas para el VDF, el VDF₁ y el VDF₂.

El monitoreo serológico de las focas común y gris durante las epizootias ocurridas, determinó que existió una elevada tasa de seroconversión entre las focas grises. Estudios más detallados en focas comunes moribundas, encontraron en pocos ejemplares anticuerpos contra las glicoproteínas de superficie: Hemaglutinina (H) y Proteína de Fusión(F) del VDC y VDF.

Un estudio preliminar usando vacunas recombinantes sugiere que la foca gris es capaz de montar una mejor respuesta, lo cual es confirmado por muchos investigadores que han usado sueros de focas grises y comunes infectadas de manera natural contra antígenos al VDC. (11, 12, 14, 21)

TRANSMISIÓN:

En general, los morbilivirus se transmiten horizontalmente y por vía respiratoria. Sin embargo, la presencia del virus en orina, heces, saliva y leche, no excluye otra forma de transmisión. La transmisión transplacentaria todavía no es documentada en mamíferos marinos.

Resulta claro que la rapidez en la diseminación de la enfermedad, esta relacionada con hábitos de comportamiento de las diferentes especies, pues en aquellas que tienen comportamiento gregario, la expansión de la enfermedad será en menos tiempo que aquellas de hábitos solitarios. La estacionalidad anual, factores geográficos, clima, sexo y edad, también son factores que intervienen en la aparición y desarrollo de la enfermedad. (11)

PATOGÉNESIS:

Basado en la infección experimental en la foca común, la patogénesis del VDF es semejante a la infección por VDC en los perros. La replicación viral ocurrida inicialmente en las tonsilas, nódulos linfáticos y bazo coincide con la viremia, pirexia y leucopenia. El virus continua su replicación en tejidos linfoides pero también se disemina en asociación a leucocitos en órganos como la piel, mucosas, y a los sistemas respiratorios, digestivos, urogenital y nervioso central.

Un segundo periodo febril puede ser asociado con la replicación en estos órganos.

Las focas tienen a la necropsia un estado generalmente bueno de carnes, así como de grasa. La neumonía es el hallazgo más común y los pulmones afectados son edematosos, a punto del colapso, y en algunos casos se observan marcadas zonas de consolidación. El enfisema interlobular y subpleural es frecuentemente extenso dentro del mediastino y subcutáneo, hasta llegar al cuello y tórax. Las infecciones bacterianas secundarias resultan después en bronconeumonía supurativa y una carga importante de parásitos es común, se describe como parte importante de la patología la elevada incidencia de infecciones micóticas.

Los odontocetos afectados pueden estar severamente emaciados y con pesadas cargas de ectoparásitos y comensales que afectan principalmente la piel.

Pueden presentar asimismo, problemas de estomatitis ulcerativa y gingivitis aguda o crónica. Los linfonodos bronquiales están generalmente alargados y edematosos.

Una leucoencefalomalasia puede ser evidente en el cerebro y la encefalitis micótica secundaria puede ocasionar necrosis y hemorragias.

Las lesiones histológicas consisten en neumonía broncointersticial con edema, congestión, exudado intra alveolar serofibrinoso, proliferación de neumocitos tipo II y formación de sinsitios. La formación de sinsitios es más prominente en infecciones por morbilivirus en cetáceos que en pinnípedos. En las células del pulmón se encuentran cuerpos de inclusión intracitoplasmáticas o intranucleares.

La encefalitis es caracterizada por necrosis neuronal, gliosis, infiltrado linfocítico y plasmocítico perivascular, existe desmielinización con astrocitosis y formación de sinsitios. Hay cuerpos de inclusión tanto en neuronas como en astrocitos. La pérdida de tejido linfoide es característica de estados agudos de la enfermedad.

Necrosis epitelial con inclusiones virales pueden ocurrir en los sistemas gastrointestinal y urinario y en glándulas mamarias.(11, 12, 13)

SIGNOS:

El aumento de la temperatura y las diarreas acuosas y hemorrágicas ocurren en focas a los 3 – 6 días después de la infección. Esto es seguido por problemas respiratorios, cianosis de mucosas, descargas oculares y nasales, disfunción en Sistema Nervioso Central y pérdida de peso. Las hembras infectadas durante la gestación son propensas al aborto.

Los animales debilitados permanecen mucho tiempo varados en las playas, y en poco tiempo desarrollan necrosis de piel y los animales adquieren cargas importantes de ectoparásitos. A consecuencia de lesiones en pulmón, se desarrolla enfisema subcutáneo en cuello y tórax, agravando más la situación del animal que tiene ya problemas para nadar y bucear.

La enfermedad neurológica se manifiesta como depresión, temores en la cabeza y convulsiones.

Los signos clínicos son frecuentemente menos observados en cetáceos en vida libre. A menudo, las infecciones resultan en un curso crónico de la enfermedad con dificultad respiratoria, emaciación, comportamiento anormal, y en su caso, aborto.

La enfermedad clínica en ballenas piloto encalladas, descrita por Duignan y cols. fue breve, manifestándose con anorexia y leucopenia. (7, 11,12,13,21)

DIAGNOSTICO:

Es basado en la presencia de lesiones histopatológicas características y es confirmado por inmunohistoquímica, inmunofluorescencia o microscopía electrónica.

La prueba de ELISA puede ser usada, así como la demostración del RNA viral y en tejidos frescos se usa la técnica de Reacción de la polimerasa en cadena (PCR).

La confirmación de morbilivirus en mamíferos marinos, requiere del aislamiento viral y su caracterización. (7, 11, 12, 13)

TRATAMIENTO Y CONTROL:

El tratamiento que se aplica en casos de infección por morbilivirus en animales domésticos y en el humano, no es, definitivamente, aplicable en los mamíferos marinos; primero, porque representa un cierto grado de dificultad llegar a un diagnóstico definitivo; segundo, la terapia de sostén resulta inadecuada dado que

son animales de comportamiento totalmente distinto a un mamífero terrestre; y tercero, la característica de que muchas de estas especies son de naturaleza migratoria, lo que dificulta también el espacio para su confinamiento y/o monitoreo.

La vacunación para morbilivirus en mamíferos marinos en vida libre es cuestionable, ya que no es fácil debido a la población migratoria, y éticamente no es práctico, pues mientras no se disponga de vacunas totalmente seguras, esto es, que se tenga la certeza de que no se diseminará al virus, no se debe inocular un inmunógeno, pues se corre el riesgo de la diseminación. La protección en animales cautivos debe basarse en medidas efectivas de cuarentena y el empleo de vacunas puede aprobarse, siempre que sean producto de virus inactivado o de ingeniería genética para garantizar que no se diseminará la enfermedad. En Europa, se dispone comercialmente de vacunas atenuadas de VDC y se usan para inmunizar focas gris y común que han encallado.

Experimentalmente, se han usado mezclas de vacunas de VDC inactivadas y de subunidades en foca común. (7,9,11,13,21,36)

En cetáceos, es recomendable no vacunar, porque no se han hecho estudios que sean concluyentes, ni pruebas suficientes debido a que son de las especies que se sabe tienen mayor instinto de migración. (11)

DISTEMPER CANINO:

MOQUILLO CANINO, ENFERMEDAD DE CARRÉ

EPIDEMIOLOGÍA:

Descrito desde 1760 en Europa como una enfermedad importante y a menudo fatal en los perros. Edward Jenner fue el primero en describir el curso y la signología en 1809. (25)

Fue aislado por primera vez en 1905 por Carré. (2,3,5,6,23)

Enfermedad de distribución mundial, afecta a todos los animales del orden carnívora (*Ailuridae*, *Canidae*, *Hyaenidae*, *Mustelidae*, *Procyonidae*, *Ursidae*, *Viverridae* y *Felidae*), se informa de un caso de Distemper Canino (DC) en un artiodáctilo (*Tayassu tajacu*), en algunas especies de pinnípedos (familia *Phocidae*) y se ha notificado la enfermedad en un macaco japonés (familia *Cercopithecidae*). (3,4,5,6,7,28,30)

Se conoce un solo serotipo de DC a pesar de que existen diversos biotipos, con una gran variación de patogenicidad y tropismo por los diferentes tejidos incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC). (3)

Varios laboratorios tienen reportados estudios similares de diferencias geográficamente significativas en cepas de Distemper Canino, en carnívoros silvestres y domésticos. (7)

Como la mayoría de los virus que poseen envoltura, el VDC no es muy estable fuera del huésped. El calor, la radiación y el ambiente seco destruyen el virus con rapidez. Por encima de los 50°C, el virus se destruye en minutos, por encima de los 20°C se destruye en horas y a los 4°C lo hace en días.

Los solventes lipídicos como el éter y el cloroformo destruyen al virus rápidamente. Los desinfectantes como el hipoclorito, los agentes oxidantes, el fenol al 0.75% y los cuaternarios de amonio inactivan al virus en minutos. El rango de estabilidad pH es de 4.5 a 9, con un rango óptimo de 7.2 a 8. (2,3,4,7)

El VDC produce una enfermedad febril altamente contagiosa que va desde lo agudo a lo crónico con cuadros respiratorios, digestivos, tegumentarios y nerviosos.

La patogenia ha sido estudiada principalmente en perros, y estudios de investigación, revelan que muchos eventos ocurridos en esta especie también ocurren en algunas especies salvajes; sin embargo, hay aspectos de inmunología que se desconocen actualmente y son considerados semejantes a los ya estudiados. (1,2,3,4,5,6)

FISIOPATOLOGÍA:

Los primeros acontecimientos parecen ser bastantes similares en todos los perros susceptibles, independientemente de las cepas virales o de la respuesta inmune del huésped. (2)

La transmisión del virus ocurre principalmente por aerosol, en forma directa de animal a animal. En carnívoros se sabe que hay infección transplacentaria en fetos.

Es probable que esta forma de transmisión viral sea limitada, ya que depende del grado de inmunidad de la madre.(3)

El virus es inhalado e infecta los macrófagos del tracto respiratorio, estos macrófagos infectados trasladan el virus a los nódulos linfáticos, desde donde se diseminan rápidamente. En menos de una semana los linfocitos T, B y macrófagos

de todo el tejido linfático están infectados y el virus puede encontrarse en linfocitos sanguíneos.

Durante este periodo se observa el primer aumento de la temperatura corporal, por lo general a los 3 – 4 días post-infección y simultáneamente aparece el Interferón (IFN) gamma.

Después de la primera semana de infección puede observarse una gran variación en el desarrollo de la enfermedad que depende tanto de la cepa viral como de la respuesta inmune individual del huésped.(3,6,39)

Los perros infectados no son la única fuente del VDC. Todos los carnívoros terrestres son susceptibles a la infección natural. Todos ellos eliminan el virus durante la fase aguda de la enfermedad y son una fuente de infección continua para los perros, pero también los perros son diseminadores de la enfermedad.(3,5,15,18,23)

En los perros que desarrollan sintomatología clínica y encéfalomiелitis, los virus continúan propagándose después de la primera semana de infección.

Los linfocitos y macrófagos infectados transportan el virus al epitelio superficial de los tractos respiratorio, digestivo, tegumentario y urogenital, a las glándulas endocrinas y exocrinas y al SNC. Durante el periodo agudo de la enfermedad, el virus puede hallarse en cualquiera de estos tejidos. En muchas de las formas subagudas y crónicas, los mecanismos posteriores de respuesta inmune humoral y celular eliminan los virus de los tejidos periféricos y linfático; no obstante, el virus tiende a persistir en el SNC, y muchas veces en los ojos o en el tegumento dependiendo de la cepa viral.(3,5,15,23,24)

SIGNOS CLINICOS:

El primer signo de la enfermedad siempre es pirexia en los 3 – 6 días p.i., cuando el IFN gamma aparece en la sangre. Sin embargo, es probable que este signo pase inadvertido en la mayoría de los casos. Entre los 5 – 7 días después se presenta el segundo pico de temperatura (39.5°C a 41°C) y en forma intermitente más tarde, a menudo en asociación con anorexia y depresión. En este momento puede presentarse descarga nasal y ocular serosa, que luego puede volverse purulenta. Pueden seguir signos respiratorios y digestivos que se acentúan por la infección bacteriana secundaria a causa de la naturaleza inmunosupresora de la infección por Distemper. Puede observarse tos, disnea y a veces una neumonía franca. Al mismo tiempo pueden aparecer vómitos y diarrea, en general líquidas o mucosas. La pérdida de líquidos resulta en deshidratación que varía en severidad.

En algunos casos puede observarse lesiones eritematosas en piel con predominancia en la parte abdominal. (3,4,6,34,35)

Los signos del SNC pueden ser concomitantes o posteriores a la recuperación de la enfermedad sistémica o pueden resultar de una enfermedad sistémica subclínica con dependencia de la cepa viral, los signos clínicos pueden indicar si la lesión esta localizada en la materia blanca o en la materia gris. En el periodo agudo de la enfermedad es más frecuente observar la afección en la materia gris, donde muchas neuronas son afectadas. Los animales están deprimidos, en recumbencia, con episodios convulsivos y castaño o salivación. Durante este periodo también es posible observar mioclonías, signos meníngeos de hiperestesia y rigidez cervical. Las lesiones en la materia blanca tienden a presentarse después de la forma subaguda o crónica de la enfermedad, siendo los signos clínicos más frecuentes ataxia, incoordinación, paresia, parálisis, temblores musculares y torticolis. Sin embargo, la transpolación de ambas formas se observa a menudo. De los signos del SNC, la mioclonía es el único signo que no se observa en otras enfermedades; por lo tanto, se considera patognomónico.

En el Distemper, también son frecuentes los signos de lesión del nervio óptico, las lesiones retinales y, algunas veces, ceguera. Perros con infecciones crónicas pueden presentar conjuntivitis, como consecuencia de la uveítis. Las secuelas tales como las mioclonías, pueden persistir en forma indefinida. La persistencia del virus puede inducir hiperqueratosis de los cojinetes plantares y del morro de la nariz.

Otra forma de la enfermedad es la denominada "encefalitis de los perros viejos" (EPV), que afecta a los perros de edad mediana y adulta, pero que es bastante rara hoy en día. Los signos predominantes son el deterioro motor y mental progresivo, con un desenlace fatal en todos los casos. Clínicamente es difícil diferenciar el Distemper típico en los perros viejos de la EPV, pero la neuropatología de las dos enfermedades es bastante distintiva. (3)

Una lesión muy frecuente en los perros en crecimiento postinfección por VDC es la hipoplasia del esmalte dentario, durante varias semanas después de la recuperación. (2,3,4,5,6)

INMUNOLOGIA:

Al entrar el virus y ponerse en contacto con la célula huésped, se adhiere a la membrana celular y se fusiona liberando la maquinaria genética viral dentro del citoplasma. Alternamente, la partícula viral puede ser endocitada y en la fusión fagolisosoma, el pH bajo facilita la fusión y la liberación del nucleótido viral. (39)

Lo anterior se ha descrito en estudios hechos tomando como base al virus del Sarampión y se ha llegado a comprobar que el receptor principal es el CD46, llamada también Proteína de Cofactor de Membrana, que es además, un receptor de C3b y C4b. Se expresa sobre células T, B, monocitos, granulocitos, células asesinas naturales (NK), plaquetas, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales, pero no en eritrocitos.

La interacción inicial entre el receptor y el virus; en este caso entre la HA del VS y el CD46 es una de las principales fases a bloquear en una estrategia antiviral.

La forma en que la proteína F este correctamente alineado hacia la membrana celular, determina cómo va a interactuar con la HA. Esta interacción esta determinada por una región de 49 aminoácidos en la proteína F. Una proteína del citoesqueleto, denominada *Moesin*, ha sido identificada como un segundo receptor para el virus del Sarampión. (17,20,24,26,27,29,31,32,35)

Los mecanismos asociados al efecto inmunosupresor del VDC permanecen sin esclarecer y algunas hipótesis se han hecho; incluyendo citólisis de células T mediado por el virus o disfunción de células CD4+. (19,20,24)

Usando doble marcaje por inmunohistoquímica para células CD4+, CD8+ y células B, resulta que la población celular principalmente afectada es la de CD4+. En otro estudio se encontró que la sangre periférica con viremia de DC carece de ciertas citosina como las (interleucinas 1)(IL-1), IL-6, IL-8, IL-12, (Factor de Necrosis Tumoral α)(TNF α) y (Factor transformador de crecimiento α -1) (TGF α -1). Esto puede ser debido a que se activa un supresor de la población celular mononuclear, del cual todavía se desconoce cual o cuales pueden ser. (19)

Otro experimento habla de investigaciones hechas en tejido linfoide (timo, bazo, nódulos linfáticos y tonsilas) en perros con DC espontáneo, para la identificación de antígenos (Ag`s) en células T, CD3, CD4, CD5 y CD8; y en células B, la expresión de Inmunoglobulina tipo G (IgG). Además se estudió el SNC para determinar cambios neuropatológicos y la distribución del Ag. al VDC.

Se formaron dos grupos; en el primero se incluyeron animales con severas lesiones linfoides, mientras que en el segundo se incluyeron animales con un moderado o nulo efecto tisular. El antígeno VDC fue buscado principalmente en linfocitos y macrófagos del grupo 1, y en el grupo 2 se buscó en células dendríticas.

En el grupo 1 se encontró una considerable pérdida de CD3, CD4, CD5, CD8 y expresión de IgG. La pérdida de linfocitos CD4+, fue mayor que la de CD8+.

En el tejido linfóide del grupo 2 hubo un incremento significativo en el número de células T y B comparado con el grupo 1. El número de células CD3+, CD4+ y CD8+ en el grupo 2 fue similar al número hallado en animales del grupo control, sin embargo, la expresión de CD5+ e IgG fue ligeramente reducida en áreas de células T y B respectivamente. Además, en los grupos 1 y 2, células CD3+ y CD5- fueron encontrados en áreas de células T.

Sorpresivamente en el grupo 2, el antígeno viral fue hallado principalmente en células dendríticas, lo cual indica un cambio en el tropismo celular del VDC durante infecciones crónicas y un posible mecanismo de persistencia viral.

Los dos modelos de supresión de tejido linfóide se correlacionan a los dos tipos de Encefalitis por DC (DCE). El grupo 1 cursó con DCE agudo no inflamatorio, mientras que el grupo 2 sufrió de DCE con desmielinización crónica inflamatoria, indicando una relación directa entre la supresión linfocítica y lesiones inflamatorias de cerebro en DC. (39)

NEUROFISIOPATOLOGIA DE LA INFECCIÓN POR EL VDC

Entrada del VDC al SNC:

El VDC es generalmente transmitido por aerosoles, y se deposita en tracto respiratorio superior. La replicación viral primaria tiene lugar en tejido linfoide.

Aproximadamente a los 10 días post-infección (p.i.) el VDC se distribuye de los primeros sitios de infección primaria a varios tejidos epiteliales y llega al SNC. El mecanismo exacto de entrada del VDC al SNC no está del todo definido. Un estudio describe la presencia de linfocitos por VDC en el espacio perivascular del SNC a los 10 días p.i.

Estudios por técnicas de inmunocitoquímica en lesiones cerebrales por Distemper no encuentran relación entre la difusión perivascular o vascular y el tiempo en que se desarrolla la lesión.

La teoría es: las células del sistema inmune infectadas llegan al cerebro a través del Líquido Cerebro Espinal (LCE), luego, pasan a las células del plexo coroideo y endociliares para producir lesiones periventriculares.

En el LCE, el virus puede fusionarse con las células mononucleares, y éstas células tienden a fusionarse con las células endociliares.

Neuropatología del Distemper:

La neuropatología del Distemper con presentación espontánea es relativamente constante. La variabilidad de este proceso, es directamente relacionada al tiempo de evolución de la enfermedad. Se ha determinado que cierta variación encontrada se relaciona con la cepa viral.

En la materia gris el VDC infecta neuronas las cuales pueden conducir a una necrosis neuronal igual que la polioencefalomalasia.

La infección natural puede también ser muy difundida con poca evidencia de citólisis. Se sabe desde hace mucho que las lesiones en la materia blanca son característicos por la pérdida selectiva de la cubierta de mielina.

Las lesiones por desmielinización no son las únicas responsables de los signos neurológicos, pero son también, usados como modelos en la desmielinización de humanos con esclerosis múltiple, por lo tanto, la patogénesis de la desmielinización debe ser muy bien investigada.

Desmielinización aguda y crónica:

Las lesiones por desmielinización inicial ocurren alrededor de las tres semanas p.i. e incluyen el periodo de inmunosupresión generalizada, y hasta aquí, no hay alguna respuesta inmune inflamatoria.

La capacidad de respuesta del huésped determina el curso de la enfermedad, encontrándose casos en los que se desarrolla un cuadro clínico agudo y la muerte del animal ocurre en pocas horas después de la infección, o bien, el extremo opuesto de casos en los que se desarrolla un cuadro crónico.

La lesión inicial de la mielina se da durante el periodo más grave de inmunosupresión y es de tipo no inflamatorio. Diversos estudios inmunocitoquímicos y recientes trabajos por hibridación *in situ* en casos de Distemper espontáneo y experimental, reportan que la desmielinización coincide con la replicación del VDC en las células de la glía de la materia blanca. Esta desmielinización puede ser un evento que ocurra meses o años después de la infección.

La explicación obvia para el fenómeno de la desmielinización, es por la infección de las células oligodendrocíticas, y ya que estas células producen la mielina, entonces se debe buscar evidencia del VDC en dichas células.

El VDC virulento causa en cultivo celular de cerebro canino unas infecciones no citolíticas difusas, que confluyen a las tres semanas de aparición. Entre los días 20 – 30 p.i. en cultivo de oligodendrocitos crecen de manera impresionante. Los estudios a nivel de ultraestructura revelan microvacuolización y pérdida de organelos en los oligodendrocitos. Los cambios morfológicos son precedidos por disfunciones metabólicas de ésta célula porque la actividad de una enzima específica de los oligodendrocitos (*cerebroside sulfo – transferasa*) disminuye marcadamente después de la infección. Cambios similares en los oligodendrocitos se describen en lesiones desmielinizantes in vivo. (32,34,38)

OTRAS ESPECIES:

EPIDEMIOLOGIA:

En relación con las especies no domésticas que se ven afectadas por el VDC, se menciona que afecta a miembros de todo el orden *Camivora*, en las siete diferentes familias, a las focas, que vienen siendo un suborden de los carnívoros, afecta también, al Pecarí de collar y se reporta un caso natural en un macaco japonés el cual murió a causa de una encefalitis.

Debido a que en fauna silvestre no se ha realizado el suficiente número de investigaciones respecto a la inmunología de enfermedades producidas por morbilivirus, se toma como referencia algunos eventos inmunológicos que ocurren en perros y humanos en cuyas especies se han hecho más investigaciones.

Se considera que el efecto inmunosupresor de la enfermedad es ocasionado por el tropismo del virus hacia el tejido linfoide, lugar en donde el virus se replica y produce destrucción del tejido, aminorando en mayor o menor cantidad la producción de las células de defensa. (6,17,31)

Existe evidencia de que el VDC puede predisponer a ciertas infecciones secundarias. Como en cualquier otro proceso inmunosupresor, los agentes oportunistas generalmente son de tipo bacteriano (se reportan casos en donde se aíslan *Listeria monocytogenes* 4b, *Pneumocystis carinii*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycobacteria sp*, *Pasteurella sp*, *Streptococos*, *Stafilococos*, *Actinomyces pyogenes*, *Pseudomonas*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otros).

Infecciones por hongos, clamidias y parásitos, son también agentes oportunistas que se ven involucrados como resultado de la infección primaria por el VDC. Se reconoce también, la participación del efecto estrés como un elemento importante en la patogénesis de la infección viral. (1,4,6,8,15,17,18,30)

En 1992 se reportaron muertes de grandes felinos en algunos zoológicos de América del Norte. Este brote de DC fue muy raro, ya que no cursó con el cuadro clínico típico de la enfermedad a pesar de que se aisló el VDC.

En 1994, otro brote que se presento en leones del Parque Nacional del Serengeti, en Tanzania, murieron a causa del VDC. Durante esta epizootia varios cachorros de Hiena sucumbieron también a causa de esta enfermedad.

Investigaciones hechas en los EUA, determinaron que las cepas aisladas en África son diferentes, y las cepas encontradas en América resultaron ser las mismas.

Estos datos indican que las cepas locales y no cepas adaptadas a felinos son los causantes de las infecciones en grandes felinos y hienas.

La principal fuente de los brotes en los zoológicos en los EUA lo representan los pequeños carnívoros como el mapache, el cual esta en estrecho contacto con los felinos cautivos; mientras que en África la principal fuente de infección para los leones lo representan los perros domésticos debido a que su número se ha incrementado en el perímetro que rodea al Parque.

Los virus de perros y leones de África filogenéticamente están muy relacionados lo cual puede sugerir que a lo largo de los años han habido mutaciones o adaptaciones del virus o de alguna cepa a especies que no eran considerados como huéspedes naturales.

Debido al interés que causo la aparición de una enfermedad de esta naturaleza entre felinos, en Suiza, se realizó un estudio con suero de animales susceptibles en el periodo comprendido desde el año de 1972 y hasta 1992, con el fin de encontrar evidencia de algún riesgo potencial, y se pudo comprobar que 19 de 42 muestras resultaron positivas a morbilivirus.

En 1998 se hizo un estudio en el cual se comprobó que el 55% de los leones del Masai-Mara, localizado cerca del Serengeti, son seropositivos al VDC. (4,6,11,18,23)

DIAGNOSTICO:

Inicialmente se basa en el cuadro clínico en carnívoros domésticos y silvestres.

La presentación clásica de tos, diarrea, deshidratación, descarga nasal y ocular mucopurulenta y manifestaciones nerviosas con curso de varias semanas ya no es de lo más frecuente; sin embargo, son presentaciones vistas en lugares geográficamente caracterizadas.

La hematología en perros con Distemper, no es muy específica. En los casos agudos puede haber linfopenia y trombocitopenia pronunciadas a causa de la atrofia y la necrosis del tejido linfoide. El número de monocitos puede estar aumentado. El recuento de eritrocitos, la concentración de hemoglobina y el hematocrito pueden estar en el límite inferior del rango normal, pero puede estar notablemente incrementado en caso de deshidratación importante. Los niveles de IgG y de IgA están reducidas, mientras que los valores de IgM permanecen en los valores normales. En las formas menos agresivas de la enfermedad, el tejido linfoide se recupera y la mayoría de los cambios mencionados anteriormente retornan a sus valores normales.

Las anomalías del LCE pueden ser de utilidad en el diagnóstico del Distemper. El recuento celular y los niveles de proteína en general están elevados. El Interferón en el LCR parece ser un indicador confiable de la persistencia del virus. Si se encuentran anticuerpos específicos contra el VDC, el diagnóstico de encefalitis por Distemper se confirma. No obstante, los resultados negativos no invalidan el diagnóstico.

La demostración del antígeno viral o de cuerpos de inclusión en improntas vaginales o conjuntivales, en células obtenidas por lavado traqueal o en cultivos de células linfáticas confirman el diagnóstico.

La inmunofluorescencia (IF) en improntas fijadas con acetona, con inmunoperoxidasa o con técnicas de tinción para cuerpos de inclusión en improntas fijadas con formalina es utilizada con frecuencia.

Desafortunadamente, en las formas subagudas o crónicas del Distemper, el antígeno viral ha desaparecido de la capa leucocitaria y de la superficie epitelial; por lo tanto, un resultado negativo no invalida el diagnóstico de Distemper Canino. Otras pruebas de laboratorio incluyen serología, ELISA, aislamiento viral, identificación de cuerpos de inclusión e inoculación en animales susceptibles. (2,4,6,11,23)

CONTROL:

Actualmente la única medida práctica y efectiva para el control del Distemper Canino es mediante la inmunización por vacunación. La inmunización activa es generalmente con virus vivo modificado (VVM), derivadas de pasajes en cultivos de células caninas o en embrión de pollo. (4,6,9,11,25,29)

Las cepas adoptadas al cultivo en células caninas inmunizan al 100% de los perros susceptibles pero en muchas ocasiones induce una encefalitis post-vacunal.

También son virulentas para los zorros grises. Las cepas aviarizadas son más seguras para los perros y no virulentas para los zorros grises, pero el inicio de la respuesta inmune en los perros ocurre 2-3 días después con respecto a la vacuna adaptada a las células caninas y no todos los perros susceptibles se inmunizan. (3)

Inmunización en otras especies:

VISIONES Y HURONES:

La vacunación de mustélidos se realiza rutinariamente en granjas de producción intensiva. La vacuna a VVM cepa Hurón avirulento y la cepa Onderstepoort por ejemplo, son totalmente efectivas. La dosis usada es la décima parte de la dosis para perro.

La vía de administración es subcutánea (SC), intramuscular (IM) y Nebulización.

Dependiendo de la vía usada, habrá que ajustar la dosis, ya que determina el grado de inmunización otorgada, debido principalmente, a la cantidad de células presentadoras de antígenos existentes en el tejido donde se deposita el inmunógeno. (37,38)

Se ha elaborado experimentalmente una vacuna a partir de poxvirus recombinante, el cual expresa los genes de las proteínas H y F, induciendo una respuesta protectora de muy buena calidad para hurones. Para este experimento, se probaron diferentes vías de administración, entre ellas, las rutas convencionales como son IM, SC, además de las vías intranasal e intrayeyunal. Esta última ruta es usada exclusivamente para su empleo en laboratorio y consiste en la realización de una laparoscopia y una posterior inoculación directamente a la región del Yeyuno.

La vía que mostró inducir mejor respuesta a la vacunación fue la ruta intranasal. Esto es debido a que la ruta natural de entrada del virus es por vía aérea, y al depositar el antígeno en esta mucosa, la respuesta que se da en relación al tiempo es muy efectiva. (37)

CARNÍVOROS SILVESTRES:

Se recomienda llevar a cabo el programa de vacunación solo cuando se realizan cuidados de bioseguridad en los animales, es decir, aislamiento estricto de una especie susceptible de otra especie transmisora. En principio, las vacunas de VVM deben ser evitadas a no ser que éstos sean totalmente seguros para las especies involucradas, pues de otra manera la preparación de vacunas inactivadas para su aplicación pudiera tomarse en consideración.

Un adyuvante ISCOM (Complejo inmunoestimulante obtenido a partir de la corteza del árbol sudamericano *Quillaja saponaria*) (32) en vacuna inactivada fue usada en focas en 1989 con resultados aceptables. Esta inmunogenicidad fue probada contra PDV₁ y PDV₂. (9,11,28)

GRANDES FELINOS:

En EUA existe comercialmente vacunas de VVM, pero existen los mismos riesgos en la aparición de encefalitis que en el caso de los perros domésticos.

La vacuna de subunidades ISCOM – VDC debe ser segura para felinos pero no esta disponible comercialmente. (9,23)

MORBILIVIRUS EQUINO AUSTRALIANO:

ANTECEDENTES:

En 1994 se presenta un brote severo con cuadro respiratorio en caballos de raza Pura sangre en Brisbane, Queensland, Australia. Durante dos semanas 14 caballos de 21 que se mantenían en el establo murieron. Dos personas del establo desarrollaron un cuadro grave de una enfermedad parecida a la influenza. Una vez iniciado el cuadro, una de estas dos personas falleció 6 días después estando en terapia intensiva.

Un nuevo virus fue aislado tanto del caballo como del entrenador, y el síndrome se reprodujo experimentalmente en caballos usando este virus aislado.

En el año de 1995 se reportó un brote semejante en Mackay, 1000 Km al norte del primero. En el mismo brote se registra otra persona muerta, con cuadro clínico de encefalitis; cabe señalar, que este paciente cursó primero con un cuadro de meningoencefalitis ligero, del cual se recuperó aparentemente, porque al cabo de un año aproximadamente falleció con signología aguda de encefalitis. Se reporta asimismo, la muerte de otros dos caballos de la raza Pura sangre.

El Dx. fue confirmado por inmunofluorescencia y PCR, tanto en caballos como en el humano.

Fueron detectados anticuerpos en todos los animales y las personas que se recuperaron, no así, en otros caballos, otras personas o cualquier otro animal muestreado dentro del área de cuarentena.

En 1996 anticuerpos neutralizantes fueron hallados en cuatro especies de murciélagos frugívoros (suborden Megaquiróptera), conocidos también como zorros voladores (*Pteropus. conspicillatus*, *P. alecto*, *P. scapulatus* y *P. poliocephalus*).

Se desarrollan actualmente estudios encaminados a descifrar todo el contexto de este hallazgo.

PATOGÉNESIS E INMUNIDAD:

Las lesiones más importantes se presentan en el pulmón, estas incluyen zonas de congestión, consolidación y filtración de fluido junto a vasos linfáticos dilatados, se llega a observar depósitos de fibrina en la pleura. En los casos ocurridos naturalmente, hay exudado hemorrágico en las vías aéreas superiores, el saco pericárdico contiene fluido seroso.

Al examen histológico, se evidencia una neumonía intersticial con edema alveolar proteináceo asociado a hemorragias. Células gigantes sintitiales son detectadas en el endotelio de los capilares y arteriolas pulmonares. Junto a estas estructuras, se observan cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos.

Los sueros de los caballos que sobrevivieron poseen altos títulos de anticuerpos neutralizantes. Los gatos y cerdos de Guinea, pero no los conejos ni ratones han sido encontrados como susceptibles a la infección experimental, los gatos desarrollan una neumonía fatal idéntica a la que se observa en caballos.

SIGNOS CLINICOS:

En caballos afectados se observa anorexia, depresión, fiebre, frecuencias cardiaca y respiratoria aumentadas, con episodios de paroxismo, ataxia, apoyo de cabeza en superficie plana y descarga nasal serosa.

El curso de la enfermedad es corto, aproximadamente de 12 – 36 horas y con un periodo de incubación de 6 a 10 días.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO:

El virus aislamiento por inoculación en monoplaca de cultivo de células Vero o cultivo primario de células de riñón fetal con pulmón homogenizado y filtrado de casos recientes. Una citopatología sinsitial se desarrolla en aproximadamente 3 días y el virus puede ser identificado por métodos biológicos moleculares.

EPIDEMIOLOGIA, PREVENCIÓN Y CONTROL:

La transmisión requiere contacto directo, p.ej. con saliva o secreción nasal. El primer brote fue controlado por eutanasia y entierro profundo de todos los animales afectados, cuarentena y control de movimientos de caballos en la zona de riesgo y monitoreo serológico dentro de la zona.

Los murciélagos como reservorios de la enfermedad presentan muchas interrogantes que hasta este momento no han podido ser respondidas. (25)

CONCLUSIONES:

Una vez revisada la literatura especializada en las enfermedades producidas por los patógenos del género morbilivirus, no se puede evitar pensar que al poseer un extenso rango de hospedadores, y que evolutivamente ha tenido adaptaciones muy claras, la aparición de casos clínicos del Sarampión en humanos, por ejemplo, es en primer término inconcebible; ya que actualmente se tiene la forma correcta y accesible para evitar nuevos casos, pero debido quizá a los efectos culturales de los pueblos menos desarrollados, los problemas de salud pública siguen vigentes. Y que decir de las enfermedades que sufren los animales; cuesta trabajo pensar que en nuestros días se descubran enfermedades producidas por adaptaciones de los virus a especies nuevas o en las cuales no-se les daba la importancia como es el caso de la fauna silvestre, en donde por dar ejemplos, se han presentado cuadros típicos del Distemper en grandes felinos, o de los mamíferos marinos que sucumben al Distemper canino del cual se cree fue adoptado de los carnívoros terrestres y que ahora tienen hospedadores mejor definidos, y lo último; informes de infección por morbilivirus en murciélagos, de éstos pasan a los caballos y al humano en donde tiene efectos letales.

Es importante considerar el papel epidemiológico que juega en la diseminación de enfermedades la llamada fauna nociva, dentro de la cual, se considera en algunos lugares a los animales silvestres, ya que algunos tienen hábitos depredadores o en otras zonas, el humano llega y acondiciona albergues para sus animales, sean domésticos o no; con lo cual llega también a convivir obligatoriamente con la fauna de la región, formando así, un ciclo biológico con sus respectivas consecuencias. De aquí la importancia en realizar estudios que determinen los efectos que pueden causarse entre especies domésticas y silvestres. Estos estudios deben ser realizados por investigadores que abarquen diversos aspectos de la sanidad animal y humana.

Actualmente se cuenta con tecnología que permite rastrear los orígenes geográficos de las enfermedades, y esta misma tecnología, puede ayudar a determinar los posibles orígenes de los microorganismos causales de las diferentes enfermedades, esto, aunado a la investigación terapéutica e inmunológica, hará posible un mejor manejo clínico de los posibles brotes que aparezcan en cualquier parte del mundo y que afecten a cualquier especie.

LITERATURA CITADA

1. Aoyagi, T., Sato, Y., Matsuura S. **Listeriosis in a Raccoon Dog (*Nyctereutes procyonoides*) Associated with Canine Distemper.** *J. Vet. Med. Sci.* 2000. 62 (6) pp 639 – 641
2. Appel, M.J.G. **Canine Distemper Virus.** in **Virus Infection of Vertebrates, vol.1, Virus Infection of Carnivores,** Elsevier, Amsterdam.1987.pp.133-159
3. Appel, M.J.G. **Moquillo Canino en Manual de las Enfermedades Infecciosas en Pequeños Animales.** Ed. Medica Panamericana. Buenos Aires. 1992
4. Appel, M.G.J, Yates RA, Foley GL. **Canine Distemper epizootic in lions, tigers, and leopards in North America.** *J. Vet. Diagn. Invest.* 1994 (6). pp 277 – 288
5. Appel, M.G.J, Summers, Brian A. **Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores.** *Vet. Microb.* 1995. (44). pp 187 – 191
6. Barrett, Thomas. **Morbilivirus infection with special emphasis on morbillivirus of carnivores.** *Vet. Microb.* 1999.(69). pp 3-13
7. Barrett, T., Blixenkron – Møller, M., Di Guardo, G., Domingo, M. Duignan, P., Hall, A., et al. **Morbiliviruses in aquatic mammals: report on round table discussion.** *Vet. Microb.* 1995 (44) pp 261 – 265
8. Bart, M., Guscetti, F., Zurbriggen, A., Pospischil, A. and Schiller, I. **Feline Infectious Pneumonia: A Short Literature Review and a Retrospective**

Immunohistological Study on the Involvement of *Chlamydia spp* and Distemper Virus. *The Veterinary Journal*. 2000. (159), pp 220 – 230

9. Chappuis, G. **Control of Canine Distemper. *Vet. Microb.* 1995 (44) pp 351 – 358**
10. **Comité de Enfermedades Exóticas de la Asociación de Sanidad Animal de los Estados Unidos, en Enfermedades exóticas de los animales. Su Prevención, Diagnóstico y Control. México, D.F. 1986. pp 312 – 331**
11. Duignan, P.J. **Morbillivirus infections of Marine Mammals. In Fowler, M.E. Zoo and Wild Animal Medicine. *Current Therapy* 4. 1999. W.B. Saunders Company. E.U.A.**
12. Duignan, P.J., House, C., Geraci, J.R., Rima, B.K., Duffy, N, Walsh, M.T.; Early, G.; St. Aubin, D.J.; Sadove, S.; Koopman, H.; Rhinehart, H. **Morbillivirus infection in cetaceans of the western Atlantic. *Vet. Microb.* 1995 (44). pp 241-249**
13. Duignan, P.J., House, C., Geraci, J.R. **Morbillivirus infection in two species of Pilot Whale (*Globicephala melas*) from the western Atlantic. *Mar. Mamm. Sci.* 1995. (11) pp 150 – 162**
14. Duignan, P.J., House, C., Walsh, M. **Morbillivirus infection in manatees. *Mar. Mamm. Sci.* 1995. (11) pp 441 – 451**
15. Dyer, N.W., Schamber, G.J. **Pneumocystosis associated with canine distemper virus infection in a mink. *Can. Vet. J.* 1999. Vol. 40 pp 577-578**

16. Forsyth, M.A., Kennedy, S., Wilson, S., Eybatov, T., Barrett, T. **Canine Distemper virus in a Caspian seal.** *Veterinary Record*. 1998. (143) pp 662 - 664
17. Galbraith, Sareen E., Tiwari, A., Baron, M.D., Lund, B.T., Barrett, T., and Cosby, S.L. **Morbillivirus Downregulation of CD46.** *J. of Vir.* Dec. 1998, pp 10292 – 10297
18. Gese, E.M., Schultz, R.D., Johnson, M.R., Williams, E.S., Crabtree, R.L., and Ruff, R.L. **Serological survey for diseases in free – ranging Coyotes (*Canis latrans*) in Yellowstone National Park, Wyoming.** *J. of Wildlife Dis.* 1997. 33 (1) pp 47 – 56
19. Gröne, A., Frisk, A.L., Baumgärtner, W. **Cytokine mRNA expression in whole blood samples from dogs with natural canine distemper virus infection.** *Vet. Immunology and Immunopathology*. 1998. (65) pp 11 – 27
20. Haas, L., Liermann, H., Harder, T.C., Barrett, T., Löchelt, M., von Messling, V., et al. **Analysis of the H gene, the central untranslated region and the proximal coding part of the F gene of Wild – type and vaccine canine distemper viruses.** *Vet. Microb.* 1999. (69) pp 15 – 18
21. Jauniaux, T., Charlier, G., Desmencht, M., Haelters, J., Jacques, T., Losson, B., et al. **Pathological Findings in two Fin Whales (*Balaenoptera physalus*) with evidence of Morbillivirus infection.** *J. Comp. Path.* 2000. Vol. 123, pp 198 – 201
22. Kennedy-Stoskopf, S. **Emergin viral infections in large cats.** En **Zoo and wild animal medicine.** *Current therapy. 4th ed.* W.B. Sanders Cia. 1999. pp 407-409

23. Loeffler, S., Lottspeich, F., Lanza F., Azorsa, D.O., ter Meulen, V., and Schneider-Schaulies, J. **CD9, a Tetraspan Transmembrane Protein, renders cells susceptible to Canine Distemper Virus.** *J. of Vir. Jan.* 1997 pp 42 – 49
24. Murphy, Frederick A., Gibbs, E.P.J., Horzinek, Marian C., Studdert, Michael J. **Veterinary Virology.** 3th ed. 1999. Academic Press, EUA. Capítulos 2 y 26.
25. Nesseler, A., Baumgärtner, W., Zurbriggen, A., Örvell, C. **Restricted virus protein translation in canine distemper virus inclusion body poliоencephalitis.** *Vet. Microb.* 1999 (69) pp 23 – 28
26. Neumeister, Claudia; Nanan, R., Cornu, T.I., Lüder, C.G.K., Meulen, V.T., Naim, H., and Niewiesk, S. **Measles virus and Canine Distemper virus target proteins into a TAP-independent MHC class I-restricted antigen-processing pathway.** *J. of General Virology.* 2001. (82) pp 441 – 447
27. Osterhaus, Albert D.M.E., de Swart, R.L., W. Vos H., Ross, P.S., Kenter, M.J.H., Barrett, T. **Morbillivirus infections of aquatic mammals: newly identified members of the genus.** *Vet. Microb.* 1995. (44) pp 219 – 227
28. Paré Jean A., Barker, I.K., Crawshaw, G.J., McEwen, S.A., Carman, P.S., and Johnson, R.P. **Humoral response and protection from experimental challenge following vaccination of Raccoon pups with a Modified-live canine distemper virus vaccine.** *J. of Wildlife Diseases.* 1999. 35 (3) pp 430 – 439
29. Rima, B. K., Wishaupt, R.G.A., Welsh, M.J., and Earle J.A.P. **The evolution of morbilliviruses: a comparison of nucleocapsid gene sequences including a porpoise morbillivirus.** *Vet. Microb.* 1995. (44) pp 127 – 134

30. Schneider-Schaulies, Jürgen; Dunster, L.M., Schneider-Schaulies, S., ter Meulen, V. **Pathogenetic aspects of measles virus infections.** *Vet. Microb.* 1995. (44) pp 113 – 125
31. Tizard, I. **Inmunología Veterinaria.** 5ª ed. México. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 1998
32. Van de Bildt, M.W.G., Vedder, E.J., Martina, B.E.E., Sidi, B.A., Jiddou, A.B., Ould Abraham, M.E., *et al.* **Morbilliviruses in Mediterranean monk seals.** *Vet. Microb.* 1999. (69) pp 19 – 21
33. Vandevelde, Marc; Zurbriggen, A. **The neurobiology of canine distemper virus infection.** *Vet. Microb.* 1995. (44) pp 271 – 280
34. Van Moll, P., Alldinger, S., Baumgärtner, W., and Adami, M. **Distemper in wild carnivores: An epidemiological, histological and immunocytochemical study.** *Vet. Microb.* 1995. (44) pp 193 – 199
35. Visser, I.K.G., Vedder, E.J., Van de Bildt, M.W.G. **Canine distemper virus ISCOMS induce protection in harbour seals (*Phoca vitulina*) against phocid distemper but still allow subsequent infection with phocid distemper virus-1.** *Vaccine.* 1992 (10) pp 435 – 438
36. Welter, J., Taylor, J., Tartaglia, J., Paoletti, E., Stephensen, B. **Mucosal vaccination with recombinant poxvirus vaccines protects ferrets against symptomatic CDV infection.** *Vaccine.* 1999. (17) pp 308 – 318
37. Welter, J., Taylor, J., Tartaglia, J., Paoletti, E., Stephensen, B. **Vaccination against Canine Distemper Virus Infection in infant Ferrets with and without maternal antibody protection, using recombinant attenuated Poxvirus Vaccines.** *J. of Virology.* July 2000 pp 6358 – 6367

38. Wild, T.F., Naniche, D., Rabourdin-Combe, C., Gerlier, D., Malvoisin, E., Lecouturier, V., Buckland, R. **Mode of entry of morbilliviruses.** *Vet. Microb.* 1995 (44) pp 267 – 270

39. Wünschmann, A., Kremmer, E., Baumgärtner, W. **Phenotypical characterization of T and B cells areas in lymphoid tissues of dogs with spontaneous distemper.** *Vet. Immunology and Immunopathology.* 2000 (73) pp 83 – 98