



# Distemper canino: ¿Reemergencia o negligencia?

*El Distemper canino es una enfermedad grave y altamente contagiosa, que afecta, entre otros, el sistema gastrointestinal, respiratorio y nervioso de cánidos, grandes felinos y pinnípedos principalmente. El contagio ocurre por la existencia de animales que están infectados y que eliminan constantemente al ambiente partículas virales a través de todo tipo de secreciones, exudados y fluidos. Este trabajo se referirá exclusivamente al proceso viral en caninos, y a su tradicional y discutido control de la enfermedad, la que se ha basado principalmente en una Vacuna a Virus Vivo Modificado (VVM) desde los años 50, y que sin embargo, en estos últimos ha aumentado el número de infectados a pesar de ser vacunados. No obstante, los perros que corren mayor riesgo son los que no han sido vacunados contra la enfermedad y los cachorros de menos de cuatro meses. En consideración a lo anterior, es que surgen dos hipótesis acerca de las posibles causas que estén provocando este notorio y preocupante aumento de infección en animales vacunados; una hipótesis sería el mal manejo del protocolo de vacunación contra el distemper canino, y la otra es la posibilidad de la variación genética del virus en los últimos años y que no sea concordante con la cepa modificada en la vacuna siendo insuficiente para la neutralización del virus. ¿Qué está sucediendo?...*

En todo el mundo, la enfermedad causada por el virus distemper canino (VDC) ha sido conocida por siglos y sigue siendo una de las importantes enfermedades contagiosas tanto en los perros como en otros carnívoros. En el perro, los cuadros clínicos pueden variar desde presentaciones sistémicas agudas a crónicas con una alta tasa de mortalidad. Asimismo, se han observado fluctuaciones temporales de la prevalencia de la enfermedad, observándose un incremento en su frecuencia durante la temporada fría. Se sabe que existe una correlación de susceptibilidad a la infección con la edad del cachorro debido a una declinación en la inmunidad materna hacia los dos meses de edad, período en que están protegidos con una inmunidad pasiva. Así, los primeros signos de la presentación pulmonar son la inflamación serosa de bronquios y laringe, fiebre oscilante, decaimiento, tonsilitis y tos. Luego, bronquitis o bronconeumonía catarral y en ocasiones, pleuritis. Los signos gastrointestinales comprenden vómitos y diarrea grave. Cuando la enfermedad se hace sistémica algunos perros desarrollan signos neurológicos después de la enfermedad sistémica. Dependiendo de la cepa viral, estos signos pueden relacionarse con la enfermedad aguda (ataques y mioclonía con depresión e hiperestesia) o con la enfermedad subaguda (incoordinación, paresia, ataxia, parálisis y temblores musculares).

Existe una variedad de signos clínicos que no se asocian con una etapa única de la infección del Sistema Nervioso Central (SNC) y la característica de aguda, subaguda y crónica tiene relación con las características histopatológicas de SNC. La zona del SNC afectada tiene relación con los signos, pudiendo existir cuadros agudos muy diseminados en el SNC, con infección asociada de cerebelo y signos de ataxia-incoordinación. Los signos meníngeos de hiperestesia y rigidez cervical pueden ser observados en ambas. Las lesiones de retina y la neuritis óptica en perros infectados con VDC son frecuentes. La mayoría de las cepas

virales producen hiperqueratosis de la almohadilla plantar y de la nariz. La encefalitis postvacunal generalmente provoca signos nerviosos como cambios en el comportamiento, ataques y amaurosis o ceguera de origen neurológico, alrededor de una a dos semanas posteriores a la inmunización con una alta tasa de mortalidad.

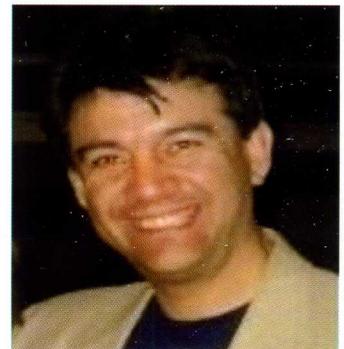
La vía aerógena, ocular, respiratoria-oral a través de aerosoles y fomites son las principales vías de ingreso del virus, y por las cuales alcanza superficies mucosas donde establece la primera interacción con el sistema inmune del hospedero, mediante la infección temprana de linfocitos locales y células mononucleares CD150. Se puede observar un período de incubación entre una y cuatro semanas o más. El inicio de la propagación del virus en el organismo está asociado con fiebre transitoria que puede presentar un peak entre los tres y seis días post infección. Posteriormente, entre los días seis y nueve postinfección, el VDC se propaga a más órganos mediante viremia afectando a las células epiteliales. En esta etapa, la virulencia de la cepa, la edad y el estado inmune del animal definen el resultado de la infección y la severidad de los signos. Así, el virus es eliminado de los tejidos si el animal desarrolla una eficiente respuesta inmune, recuperándose completamente de su infección. En cambio, si el perro desarrolla una respuesta inmune débil, el virus desarrolla una infección epiteliopantrópica que se extiende a SNC.

#### **El virus.**

El VDC pertenece al género *Morbillivirus* de la familia *Paramixoviridae*, que incluye al virus del sarampión (VS), virus distemper focino (VPF o de los pinnípedos) y virus de la peste bovina (VPP), los cuales son patógenos virales altamente contagiosos. Su genoma está constituido por ácido ribonucleico (ARN) no segmentado de hebra simple y sentido de codificación negativo, formado por aproximadamente 15,7 kb que incluyen seis genes. En dirección 5'-3' codifica siete proteínas: la proteína de la nucleocapside



Pablo Céspedes; MV, U de Chile.  
Estudiante Doctorado  
en Microbiología.  
Pontificia Universidad Católica de Chile.



Carlos Navarro,  
BQ, U de Chile. Favet.  
Universidad de Chile.  
canavarr@uchile.cl



Natalia Alvial,  
Estudiante Medicina Veterinaria Favet.



*Cualquier vacuna del tipo modificado puede ser fatal para ciertos animales salvajes y de zoológico, por ejemplo, pandas rojos o hurones de patas negras. Para estas especies deben utilizarse vacunas recombinantes.*

A raíz de lo planteado anteriormente, surgen dos hipótesis acerca de las posibles causas que estén provocando que animales vacunados presenten la enfermedad.

### **Hipótesis**

Una primera hipótesis plantea el mal diseño del protocolo de vacunación. Se sabe que uno de los desafíos más grandes y habituales en la práctica clínica es proveer una inmunidad adecuada a los animales que se presentan a diario en los consultorios, con el menor riesgo de inducir problemas a consecuencia de la vacunación. Por otra parte, una característica del VDC es el daño a la inmunidad innata y adaptativa desde momentos iniciales del cuadro infeccioso debido a un alto linfotropismo y a su capacidad de generar mal funcionamiento en células inmunes, explicado por complejas interacciones entre las proteínas virales y elementos propios de cada vía de señalización, lo cual limita el desarrollo de una respuesta inmune antiviral efectiva y en perfecto equilibrio con una respuesta específica a nivel de mucosas. Considerando esta diferenciación funcional, una estrategia de vacunación óptima debe ser capaz de estimular ambas respuestas, de forma sólida y equilibrada, además de prevenir la enfermedad desde la exposición al patógeno, evitando el desarrollo de inmunosupresión y de cuadros patológicos de elevada letalidad.

La inmunización mediante vacunación controlada es la única forma efectiva de profilaxis para el VDC actualmente y el uso de vacunas a virus vivo modificado (VVM) induce una inmunidad duradera que

(gen N; 1,5 kb), la fosfoproteína (gen P; que con un largo total de 1,5 kb codifica en la primeras 500 a 1000 bases de su extremo 3' el gen C y el gen V de las proteínas C y V, respectivamente), la proteína de la matriz (gen M; de 1kb), la proteína de fusión (gen F; de 1,9 kb), la hemaglutinina (gen H; de 1,8 kb) y la polimerasa grande (gen L; de 6,5 kb). Las proteínas estructurales corresponden a las proteínas de matriz, de la nucleocápside, la polimerasa, la fosfoproteína y las glicoproteínas de envoltura: hemaglutinina y de fusión.

Estas últimas son las encargadas del reconocimiento e ingreso del virus a la célula blanco, siendo el principal objetivo de los anticuerpos neutralizantes sintetizados por el sistema inmune del hospedero. La más alta variación ha sido encontrada en la proteína H, por ende, es la más apropiada para ser estudiada para la detección de cambios genéticos del virus. Actualmente ha sido posible identificar a lo menos seis genotipos de VDC, denominados Asia-1, Asia-2, Europeo, Ártico, Americano-1 y Americano-2 con una variación promedio de 10% en la composición del gen H.

ha permitido tener la enfermedad bajo control en los últimos 35 años. Sin embargo, últimamente han aparecido brotes de la enfermedad en algunos países (incluido Chile) en animales vacunados, incluso se han publicado algunos informes sobre probables efectos indeseados a consecuencia de la vacunación. La mayor parte de las vacunas disponibles actualmente son producidas por adaptación del virus a células aviares o cultivos celulares caninos. Este tipo de vacunas es muy efectivo al generar una inmunidad no menor a un año hasta varios años en la mayoría de los perros. Pero existen pequeñas desventajas en cada vacuna: las cepas virales adaptadas a células caninas inmunizan al 100% de los perros susceptibles, pero esporádicamente pueden producir encefalitis postvacunal. Al contrario, las cepas virales adaptadas a células aviares son más seguras para caninos, si bien la respuesta inmune aparece dos a tres días después que la producida por vacunas adaptadas a células caninas y, además, posee la desventaja de que no todos los perros susceptibles son protegidos. Es más, cualquier vacuna del tipo modificado puede ser fatal para otros animales salvajes y de zoológico (por ejemplo, pandas rojos o hurones de patas negras), para estas especies deben utilizarse vacunas recombinantes, pues el virus inactivado es muy pobre inductor de inmunidad.

Considerando la limitada protección de las vacunas polivalentes y el riesgo de encefalitis postvacunal propia de ellas, es importante desarrollar vacunas recombinantes. Asimismo, prescindir de virus atenuados para vacunar contra VDC es un objetivo que también debe plantearse para prevenir la enfermedad en poblaciones de caninos domésticos, especialmente si se desea aplicar programas de vacunación sobre la base de vacunas recombinantes con el fin de erradicar el virus de zonas geográficas de interés para la preservación de vida silvestre.

El uso de las vacunas preparadas con virus vivo modificado en la década de los 60 disminuyó la presencia del DC que, sin embargo, posteriormente reapareció. La última serie de vacunas prepara-

das en 1997 utilizando un vector recombinante (Recombitek) induce una buena respuesta inmunológica y no presenta riesgo de enfermedad postvacunal.

Los esquemas de vacunación que se aplican son diferentes según sea el riesgo imperante en la ciudad o zona amagada. Considerando que los cachorros no son inmuno competentes antes de los dos meses de vida y que los anticuerpos maternos (94% en calostro) duran en el recién nacido aproximadamente entre ocho y diez semanas, y que entre las doce y catorce semanas disminuyen a un valor cero, se aconseja el siguiente esquema:

Para Vacuna Séxtuple (virus Distemper canino, Leptospira, virus Hepatitis 1 y 2, Parvovirus canino tipo 2 y Parainfluenza canina tipo 2):

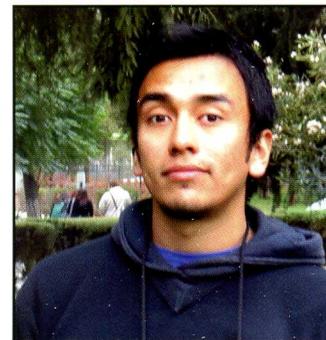
- 1° Dosis de vacuna Séxtuple: dos meses.
- 2° Dosis de vacuna Séxtuple: tres meses.
- 3° Dosis de vacuna Séxtuple: cuatro meses.

Algunos ejemplos de vacunas que se ofrecen en el comercio en Chile:

- Canigen MHA2 PPI/L: vacuna a virus vivo atenuado, que contiene cinco antígenos que protegen contra enfermedades virales y bacterianas, confiere una protección equivalente a la desarrollada por vacunas individuales; se usa para la prevención de: Distemper canino (cepa Onderstepoort), Hepatitis infecciosa canina, Parvovirus canino, Parainfluenza canina y Leptospirosis canina.
- Nobivac® DHPPi + L: vacuna combinada a virus modificado contra el virus del Distemper canino (cepa Onderstepoort), Adenovirus canino tipo I y II, Parvovirus canino, virus de Parainfluenza canina y bacterina Leptospira.
- Nobivac® Puppy DP: Vacuna combinada a virus vivo modificado contra Distemper (cepa Onderstepoort) y Parvovirus canino.



Gonzalo Araya.  
Estudiante Medicina Veterinaria Favet.



Daniel Cartes.  
Estudiante Medicina Veterinaria Favet.



Paulina Figueroa.  
Estudiante Medicina Veterinaria Favet.



Cristián Larrondo.  
Estudiante Medicina Veterinaria Favet.



- Nobivac® DHPPI: Vacuna combinada a virus vivo modificado contra Distemper canino (cepa Onderstepoort), Adenovirus canino tipo I y II, Parvovirus canino y Virus Parainfluenza canina.

Un dato importante lo constituye el componente distemper de Nobivac Puppy DP (cepa Onderstepoort), pues si bien contiene un título viral 100 veces mayor que cualquier vacuna para primera vacunación, tiene inconvenientes como la generación de encefalitis postvacunal y la posibilidad de generar inmunosupresión, además de consumir los anticuerpos maternos.

Asimismo, se debe considerar al momento de vacunar, algunas características del animal por inmunizar, como la edad, pues es importante para definir el tipo de vacuna a utilizar. Antes de las ocho semanas, están indicadas sólo las vacunas monovalentes, por la posibilidad de las polivalentes de inducir inmunosupresión y efectos colaterales. También se debe considerar el estado sanitario del animal, pues únicamente deberían ser vacunados animales en perfectas condiciones de salud, por la posibilidad de inducir reacciones adversas en animales inmunodeprimidos con la vacuna VVM. Finalmente, se debe considerar la raza del animal, pues hay algunas de ellas en se han mostrado menos hábiles para desarrollar inmunidad, sobre todo en cachorros.

En algunas líneas de Rottweiler, Doberman y Labrador han aparecido ejemplares difíciles de inmunizar, probablemente por inmadurez de su sistema inmunológico.

¿Cómo deben aplicarse las vacunas? se debe respetar la vía de aplicación y seguir las instrucciones de almacenamiento (cadena de frío) recomendada por el fabricante en el rotulado. Es conveniente utilizar para cada vacuna una jeringa y aguja nueva. No deberán mezclarse productos del mismo o diferente fabricante en la misma jeringa, salvo que esté especificado. Cualquier cambio en el proceso de fabricación, por mínimo que pudiera parecer, podría traducirse en una modificación sustancial de la eficacia del producto final. Si no se tiene el proceso bien estandarizado, podrían existir variaciones entre las diferentes partidas del mismo producto. Una buena idea es suplementar la dieta con vitamina C y zinc, además de una dieta rica en proteínas, pues ésta promueve una excelente in-

munidad adaptativa. Esta dieta debe comenzar al menos una semana antes y terminar una semana después de la administración de las vacunas.

Entonces, las fallas de la vacuna pueden tener dos componentes:

Relacionados al animal: principalmente al nivel de anticuerpos y falta de maduración del sistema inmune del animal, como por ejemplo presencia de anticuerpos maternos adquiridos pasivamente presentes aún al momento de la última vacunación, animales inmunodeprimidos, inhabilidad genética de algunos animales de responder a ciertos antígenos vacunales o reacciones adversas.

Relacionados a la vacuna: insuficientes revacunaciones o sin la periodicidad adecuada, que sea poco inmunogénica, falla de algunos componentes en el caso de la vacuna polivalente, algunos lotes inefectivos, transporte inadecuado o mala conservación del producto.

La otra hipótesis apunta a un cambio en el genoma del VDC: Variación del gen de la hemaglutinina. Otra posible causa ante la presentación de la enfermedad de VDC en animales vacunados, es la eventual variación genética del virus en los últimos años. Al existir esta variación, puede ocurrir que la cepa inactivada en la vacuna no sea concordante con la cepa viral, y por lo tanto los anticuerpos obtenidos por la cepa vaccinal no son suficientes para la neutralización del virus de campo.

Se han realizado variados análisis en diferentes partes del mundo que comprueban diferencias significativas genéticas entre aislados clínicos y cepas utilizadas en vacunas comerciales: Snyder-

En algunas líneas de Rottweiler, Doberman y Labrador han aparecido ejemplares difíciles de inmunizar, probablemente por inmadurez de su sistema inmunológico.

hill, Oderstepoort, Rockborn, Convac y Lederle. Dichos estudios han identificado seis genotipos con una variación promedio de un 10% en la composición del gen H, diferencia que determina la cantidad y ubicación de sitios de glicosilación de la hemaglutinina y, de esta forma, la fuerza de interacción con los receptores celulares, la extensión de la propagación viral y la virulencia de este Morbillivirus.

La proteína H es en parte responsable del reconocimiento, unión e ingreso del virión a la célula blanco y constituye el blanco de los anticuerpos neutralizantes. La variación del gen H ha sido informada mediante la técnica de Elisa donde se ha encontrado que existen diferencias en ensayos de seroneutralización cruzada entre los sueros de perros experimentalmente infectados con la cepa Oderstepoort (antigua) y los aislados de campo (nuevas). En Japón también se ha comprobado que de cuatro anticuerpos obtenidos a partir de la vacunación con la cepa "antigua", solo tres reaccionan en forma efectiva ante la cepa nueva. Además, se ha demostrado que los sitios de glicosilación, han aumentado en las nuevas variantes.

¿Qué información hay en Chile al respecto? Hace algunos años atrás, un aislado viral nacional semejante al VDC inoculado en hembras ratones BALB/C comprobó ser un buen inmunógeno. Lamentablemente, a la fecha no existen estudios filogenéticos en Chile que permitan desarrollar prototipos de vacuna que consideren las variantes genéticas circulantes en el país, especialmente de los antígenos más conservados entre ellas. Esto último limita a los médicos veterinarios a utilizar vacunas recombinantes diseñadas con material genético de cepas extranjeras, que no constituirían los prototipos adecuados para erradicar la enfermedad.

A raíz de los antecedentes presentados es de gran utilidad la caracterización de las variaciones existentes en aislados nacionales de VDC que den pie a la creación de una vacuna nacional que permita

un mejor control de este virus. Una de las estrategias utilizadas para estudiar el gen H ha involucrado el uso de las enzimas de restricción Fba I y Nde I.

Para la obtención de la información genética se utiliza la técnica de RT-PCR y posteriormente los productos son digeridos con las endonucleasas mencionadas. Así, el fragmento de ADN obtenido del RT-PCR de un tamaño original de 2599 pb es escindido en un sitio, generándose dos fragmentos de ADN (188 y 2431 pb) en las "cepas nuevas"; o bien en tres fragmentos de ADN (1888, 543 y 188 pb) en las "cepas antiguas". Al digerir con Nde I se espera obtener tres fragmentos de ADN (1576, 294 y 749 pb) en las "cepas" o un fragmento de ADN de 2599 pb en las "cepas antiguas" (es decir, la enzima no encontró ningún sitio de corte). Así, el aumento en el número de fragmentos de ADN que se obtienen en las cepas nuevas podría estar relacionado con un aumento o disminución de sitios de unión para posibles anticuerpos y así, al vacunar con la "cepa antigua" el animal podría infectarse con la "cepa nueva", ya que los anticuerpos necesarios no serían suficientes para neutralizar el virus.

Comentario final. Actualmente en varios países, se han descrito brotes de DC que incluyen perros previamente vacunados. La secuencia de nucleótidos y el análisis filogenético de aislados de VDC provenientes de animales naturalmente infectados han sugerido la diversidad genética de VDC circulantes. Por esta razón y sumado al gran potencial epidémico del VDC, resulta de suma importancia evaluar las posibles causas por las cuales la población canina está respondiendo de forma refractaria a las medidas profilácticas y contrae la enfermedad.

Por un lado, a lo largo de los años se ha incrementado la preocupación por los animales, especialmente en lo que se refiere a mascotas, por lo cual día tras día son más los perros que llegan hasta las clínicas veterinarias a ser vacunados, pero se debe preguntar si los protocolos de vacunación están

**Interesante de consultar:**

- Berríos, P.; Durán, C. Principales enfermedades virales de los caninos. Situación en Chile. [en línea] Monogr. Electron. Patol. Vet. 2005; 2(2):68-93. <[http://www.patologiaveterinaria.cl/Monografias/MEPAVET22005/html/Mepavet11.htm#\\_Toc124680431](http://www.patologiaveterinaria.cl/Monografias/MEPAVET22005/html/Mepavet11.htm#_Toc124680431)> [consulta: 5 diciembre 2010]
- Cerda L, Mathieu C, Quinteros G. 1994. Primer aislamiento de virus distemper canino en Chile. XIV Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias, Acapulco, México.
- Cerda, L.; Quinteros G. 1996. Estudio de la actividad inmunogénica del canino frente a vacunas comerciales antidistemper. XV Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias, 1996, Campo Grande, Brasil.
- Céspedes, P.; Cruz P.; Navarro, C. 2010. Modulación de la respuesta inmune durante la infección por virus distemper canino: implicancias terapéuticas y en el desarrollo de vacunas. Arch. med. Vet 42: 15-28.
- Iwatsuki, K.; Miyashita, N.; Yoshida, E.; Gemma, T.; Shin, Y.; Moril, T.; Hirayama, N.; Kai, C.; Mikami, T. 1997. Molecular and phylogenetic analyses of the hemagglutinin (H) proteins of field isolates of canine distemper virus from naturally infected dogs. J Gen Virol 78:373-380
- Martella V., Elia G., Buonavoglia C. Canine Distemper Virus. Vet Clin Small Anim. 38(2008): 787-797, 2008.
- Mochizuki, M.; Hashimoto, M.; Hagiwaga, S.; Yoshida, Y.; Ishiguro, S. 1999. Genotypes of canine distemper virus determined by analysis of the hemagglutinin genes of recent isolates from dogs in Japan. J Clin Microbiol 37: 2936-2942
- SAG (Chile). Medicamentos Veterinarios con venta bajo receta retenida. Santiago, Chile, 2010. 1p.
- UEMA, M.; Ohashi, K.; Wakasa, C.; Kai, C. 2005. Phylogenetic and restriction fragment length polymorphism analyses of hemagglutinin (H) protein of canine distemper virus isolates from domestic dogs in Japan. Virus Res. 109(1): 59-63.

siendo los correctos. Asimismo también es cuestionable si los medios de adquisición de la vacuna son los más apropiados (mantenimiento de cadena de frío). Por otro lado, es importante considerar que las cepas de las vacunas con las cuales se vacuna hoy a la población canina no son locales ni actuales lo que deja sin considerar la posibilidad de variaciones geográfico-temporales.